

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE ATOSIBAN COMO
TOCOLÍTICO DE MANTENIMIENTO
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO**

TESIS DOCTORAL

FERNANDO MAGDALENO DANS

Madrid, 2013

**Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE ATOSIBAN COMO
TOCOLÍTICO DE MANTENIMIENTO
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO**

**Trabajo presentado para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía**

Doctorando: FERNANDO MAGDALENO DANS

Director: PROF. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Madrid, 2013

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología



D. Antonio González González, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario La Paz de Madrid y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, certifica que la tesis doctoral “Evaluación de la eficacia y seguridad de atosiban como tocolítico de mantenimiento en la amenaza de parto pretérmino” es apta y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el correspondiente Tribunal Calificador.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firma el presente certificado en Madrid a 20 septiembre de 2012.

Prof. Antonio González González

Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo
(Albert Einstein)

A mi madre, a la que cada día echo más de menos

AGRADECIMIENTOS

Al **Prof. Antonio González**, director de esta tesis y principal responsable de su culminación, gracias a su apoyo y estímulo constantes. Siempre le estaré agradecido y siempre será para mí una referencia fundamental, y no solo en el mundo de la Obstetricia sino, sobre todo, en el ámbito de la vida.

Al **Prof. José Antonio Usandizaga**, mi maestro, en el sentido más amplio del término, y artífice directo, ya desde mis años de estudiante en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, de mi vocación obstétrica.

Al **Prof. Enrique Iglesias**, mi tutor como MIR, mi director de la tesina de licenciatura y junto al que pasé los mejores años de mi formación, siendo siempre un modelo a imitar, tanto profesional como humano.

Al **Dr. Eduardo Cabrillo**, mi jefe durante muchos años, pero también mi amigo y la persona que continuamente ha estado a mi lado sin tener que pedírselo.

A la **Dra. Marta Sancha**, sobre la que sobran las palabras, pues conoce casi mejor que yo mis sentimientos. Ella ha sido una pieza clave en la elaboración de este trabajo y lo debe considerar como suyo.

A la **Dra. Sara López Magallón**, que convierte nuestra labor diaria en el paritorio en un auténtico placer. También ha sido primordial en el desarrollo de esta tesis y también la pertenece.

Al **Dr. Jesús Díaz**, responsable directo del tratamiento estadístico del estudio y cuyo saber es digno de admiración y su ayuda digna de elogio.

A **mis compañeros** del Servicio de Obstetricia y del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, con los que he compartido muchos años de trabajo diario, guardias, quirófanos, sesiones clínicas y un infinito número de vivencias.

A **mis amigos**, José Mari, Julia, Manolo, Carmen, Paco, Flori..., a los que debo tantas cosas.

A **mis padres y a mi hermana**, testigos permanentes de mi trayectoria vital y de mi trabajo, por su comprensión y cariño.

A **mi mujer y a mis dos hijos**, los principales referentes de mi vida y sus tres motores fundamentales. Gracias por todo.

Y, finalmente, a la **escuela de la Maternidad de La Paz**, al espíritu de la misma, mérito indiscutible del Prof. José Antonio Usandizaga, pero en la que también han sido esenciales otros muchos profesionales del Servicio (Prof. González, Prof. Hernández Alcántara, Prof. Ordás, Prof. Iglesias, Dr. Cabrillo, Dr. Pérez Piñar, Dr. Rajo, Dra. Cuadrado, Dr. Armas, Dr. Charines, Dr. Reque, Dr. Oñorbe, Dr. Mendaña, Dr. Mesa, Dr. Sanguino, Dr. Herrero, Dr. Santisteban y un largo etc.). Todos ellos nos ayudaron a ser buenos médicos, pero igualmente nos inculcaron una serie de valores imprescindibles para nuestro quehacer diario. Valores que imprimen carácter y que nunca se han de perder.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1
Test de Apgar
- Tabla 2
Tipos de reanimación
- Tabla 3
Clasificación del SDR
- Tabla 4
Grados ecográficos de la HIV
- Tabla 5
Características obstétricas de las pacientes
- Tabla 6
Factores desfavorables asociados a la APP
- Tabla 7
Grupo control. Fármacos tocolíticos administrados
- Tabla 8
Grupo de estudio. Ciclos de atosiban administrados
- Tabla 9
Promedio de ciclos de tocolisis de choque por paciente
- Tabla 10
Edad gestacional al inicio y final de la tocolisis de mantenimiento
- Tabla 11
Tiempo transcurrido desde el final de la tocolisis de choque hasta el parto
- Tabla 12
Amniocentesis para estudio microbiológico

- Tabla 13
Otros tratamientos asociados
- Tabla 14
Tipo de reanimación del recién nacido
- Tabla 15
Morbilidad neonatal a corto plazo (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)
- Tabla 16
Severidad del SDR en el total de ambas muestras
- Tabla 17
Severidad del SDR excluyendo las finalizaciones forzadas
- Tabla 18
Gestaciones con SDR (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)
- Tabla 19
Otra morbilidad (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)
- Tabla 20
Características obstétricas de ambas muestras
- Tabla 21
Factores desfavorables de ambas muestras
- Tabla 22
Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en ambas muestras
- Tabla 23
Eficacia del tratamiento tocolítico en ambas muestras
- Tabla 24
Resultados perinatales (total de ambas muestras)

- Tabla 25
Resultados perinatales (excluidas las finalizaciones forzadas)
- Tabla 26
Características obstétricas de las gestaciones simples
- Tabla 27
Factores desfavorables en las gestaciones simples
- Tabla 28
Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples
- Tabla 29
Eficacia del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples
- Tabla 30
Resultados perinatales en las gestaciones simples (casos totales)
- Tabla 31
Resultados perinatales en las gestaciones simples (excluidas las finalizaciones forzadas)
- Tabla 32
Características obstétricas de las gestaciones múltiples
- Tabla 33
Factores desfavorables en las gestaciones múltiples
- Tabla 34
Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples
- Tabla 35
Eficacia del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples
- Tabla 36
Resultados perinatales en las gestaciones múltiples (casos totales)

- Tabla 37
Resultados perinatales en las gestaciones múltiples (excluidas las finalizaciones forzadas)
- Tabla 38
Costes económicos de ambas estrategias terapéuticas
- Tabla 39
Costes económicos en las gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio
- Tabla 40
Costes económicos en las gestaciones simples
- Tabla 41
Costes económicos en las gestaciones múltiples
- Tabla 42
Efectos adversos de la tocolisis de choque
- Tabla 43
Factores de riesgo de corioamnionitis (Rincón et al., 2010⁹)
- Tabla 44
Amniocentesis de ambas bolsas en gemelares con APP y membranas íntegras (Romero et al., 1990¹⁹¹ y Mazor et al., 1996¹⁹²)
- Tabla 45
Peso de los recién nacidos
- Tabla 46
Morbilidad neonatal a corto plazo, excluyendo finalizaciones forzadas (resultados estadísticamente significativos)
- Tabla 47
Gestaciones múltiples del grupo de estudio

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1

La infección amniótica como causa de APP y RPM

- Figura 2

La infección amniótica como causa del SRIF

- Figura 3

Imagen ecográfica de prolapso de bolsa amniótica (CC: canal cervical. PB: prolapso de bolsa)

- Figura 4

Prematuridad y bajo peso en el HULP (años 1997-2011)

- Figura 5

Distribución de la prematuridad en el HULP (años 2003-2011)

- Figura 6

Prematuridad y bajo peso extremos en el HULP (años 2003-2011)

- Figura 7

Gestaciones múltiples en el HULP (años 1997-2011)

- Figura 8

Mecanismos de acción de la oxitocina y atosiban (r: receptor. PG: proteína G. PIP2: fosfatidil inositol difosfato. IP3: inositol trifosfato)

- Figura 9

Moléculas de vasopresina, oxitocina y atosiban

- Figura 10

Estudio ecográfico cervical (medición de la longitud cervical)

- Figura 11

Protocolo de tocolisis de mantenimiento

- Figura 12

Técnica de la amniocentesis (I)

- Figura 13
Técnica de la amniocentesis (II) (la flecha señala la aguja de punción)
- Figura 14
Distribución del líquido amniótico obtenido
- Figura 15
Edad de las pacientes
- Figura 16
Paridad
- Figura 17
Tipo de gestación
- Figura 18
Edad gestacional al inicio de la APP
- Figura 19
Test de Bishop al inicio de la APP
- Figura 20
Longitud cervical al inicio de la APP
- Figura 21
Calificación del tratamiento tocolítico
- Figura 22
Grupo control. Número de ciclos de tocolisis
- Figura 23
Duración de la tocolisis de choque
- Figura 24
Efectos adversos de la tocolisis de choque
- Figura 25
Test de Bishop al finalizar la tocolisis de choque

- Figura 26
Edad gestacional al inicio de la tocolisis de mantenimiento
- Figura 27
Edad gestacional al finalizar la tocolisis de mantenimiento
- Figura 28
Test de Bishop al finalizar la tocolisis de mantenimiento
- Figura 29
Duración de la tocolisis de mantenimiento
- Figura 30
Tiempo de ingreso hasta el parto
- Figura 31
Edad gestacional en el momento del parto
- Figura 32
Peso al nacimiento
- Figura 33
Peso promedio al nacimiento
- Figura 34
Vía del parto
- Figura 35
Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto
- Figura 36
Índice de Richter
- Figura 37
Resultados neonatales inmediatos (total)
- Figura 38
Resultados neonatales inmediatos (excluyendo finalizaciones forzadas)

- Figura 39
Días de ingreso en el Servicio de Neonatología
- Figura 40
Morbilidad neonatal a corto plazo (total)
- Figura 41
Morbilidad neonatal a corto plazo (excluyendo finalizaciones forzadas)
- Figura 42
Mortalidad perinatal global
- Figura 43
Calificación del tratamiento tocolítico en ambas muestras
- Figura 44
Calificación del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples
- Figura 45
Calificación del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples
- Figura 46
Promedio de días de duración de las diferentes etapas en que se dividen ambas estrategias terapéuticas, tanto sobre el total de las muestras como tras excluirse las finalizaciones forzadas (TCH: tocolisis de choque. TM: tocolisis de mantenimiento. PL: periodo de latencia)
- Figura 47
Ciclos de tocolisis de choque por paciente
- Figura 48
Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto
- Figura 49
Índice de Richter
- Figura 50
Morbilidad neonatal a corto plazo moderada o grave (recién nacidos)

- Figura 51

Morbilidad neonatal a corto plazo moderada o grave (gestaciones)

- Figura 52

Ingresos en UCIN, excluyendo finalizaciones forzadas

- Figura 53

Prevalencia del SDR, excluyendo finalizaciones forzadas

- Figura 54

Prevalencia del SDR moderado o grave, excluyendo finalizaciones forzadas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS (por orden alfabético)

ADN	ácido desoxirribonucleico
APP	amenaza de parto pretérmino
AU	arteria umbilical
b	bacteria
CC	canal cervical
CIR	crecimiento intrauterino retardado
cm	centímetro
CRH	hormona liberadora de corticotropina
DIU	dispositivo intrauterino
dl	decilitro
DRAS	densidad, recuento, anormales y sedimento en orina
DS	desviación estándar
EE UU	Estados Unidos de América
ELISA	acrónimo del inglés “Enzyme Linked Inmuno Sorbent Assay” (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EN	enterocolitis necrotizante
FAP	factor de activación plaquetaria
FCF	frecuencia cardíaca fetal
FNf	fibronectina fetal
FNT	factor de necrosis tumoral
g	gramo
h	hora
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HIV	hemorragia intraventricular
HULP	Hospital Universitario La Paz de Madrid
IC	intervalo de confianza para la media al 95%
IGFBP-1	acrónimo del inglés “Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1” (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 fosforilada)
IL	interleucina
i.m.	intramuscular
IMAO	inhibidores de la monoaminoxidasa
inh	inhibición
IP3	inositol trifosfato

IPC	índice de precios de consumo
i.v.	intravenoso
lat	latido
mg	miligramo
MHz	megahercio
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
MPM	metaloproteasa
MTP	multípara
NS	no significativo
PB	prolapso de bolsa amniótica
PCR	proteína C reactiva
PCR	acrónimo del inglés “Polymerase Chain Reaction” (reacción en cadena de la polimerasa)
pg	picogramo
PG	proteína G
PIP2	fosfatidil inositol difosfato
PMP	primípara
r	receptor
RCTG	registro cardiotocográfico
r.n.	recién nacido
RPBF	riesgo de pérdida de bienestar fetal
RPM	rotura prematura de membranas
RPMP	rotura prematura de membranas pretérmino
SDR	síndrome de distrés respiratorio
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SGB	estreptococo del grupo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	sistema nervioso central
SRIF	síndrome de respuesta inflamatoria fetal
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
µg	microgramo
VSG	velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Etiopatogenia del parto pretérmino	4
1.1.1. Causas de la prematuridad espontánea	4
1.1.2. Corioamnionitis y parto pretérmino	4
1.1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal	7
1.2. Importancia de la prematuridad	10
1.2.1. Incidencia	10
1.2.2. Morbimortalidad	12
1.2.3. Costes económicos, sociales y familiares	15
1.3. Prevención del parto pretérmino	16
1.3.1. Imponderables	16
1.3.2. Prevención primaria	17
1.3.3. Prevención secundaria	18
1.3.4. Prevención terciaria	20
1.4. Diagnóstico de la APP	20
1.4.1. Diagnóstico convencional	20
1.4.2. Mejoras en la precisión diagnóstica	21
1.5. Tratamiento tocolítico de la APP	23
1.5.1. Objetivos de la tocolisis	24
1.5.2. Fármacos tocolíticos	25
1.5.3. Mecanismos de acción	26
1.5.4. Condicionantes para su elección	28
1.5.5. Atosiban como tocolítico de primera elección	32
1.6. Tocolisis de mantenimiento	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. Material	49
3.1.1. Pacientes y ámbito del estudio	49
3.1.2. Características de las muestras	49
3.2. Métodos	50
3.2.1. Criterios diagnósticos de APP	50
3.2.2. Protocolo de tocolisis de choque	51
3.2.3. Protocolo de tocolisis de mantenimiento	52
3.2.4. Criterios de inclusión y exclusión en el grupo control	57
3.2.5. Criterios de inclusión y exclusión en el grupo de estudio	58

3.2.6.	Variables estudiadas	58
3.2.7.	Método estadístico	62
3.2.8.	Aspectos éticos	63
4.	RESULTADOS	65
4.1.	Características obstétricas de las pacientes	67
4.1.1.	Edad de las pacientes	67
4.1.2.	Paridad	68
4.1.3.	Tipo de gestación	69
4.1.4.	Edad gestacional al inicio de la APP	69
4.1.5.	Test de Bishop al inicio de la APP	70
4.1.6.	Longitud cervical al inicio de la APP	71
4.1.7.	Factores desfavorables asociados a la APP	71
4.2.	Calificación del tratamiento tocolítico	72
4.3.	Tratamiento de choque de la APP	75
4.3.1.	Tocolisis de choque en el grupo control	75
4.3.2.	Tocolisis de choque en el grupo de estudio	77
4.3.3.	Duración de la tocolisis de choque	78
4.3.4.	Tolerancia de la tocolisis de choque	79
4.3.5.	Test de Bishop al finalizar la tocolisis de choque	80
4.4.	Tocolisis de mantenimiento	81
4.4.1.	Edad gestacional al inicio de la tocolisis de mantenimiento	81
4.4.2.	Edad gestacional al finalizar la tocolisis de mantenimiento	82
4.4.3.	Test de Bishop al finalizar la tocolisis de mantenimiento	83
4.4.4.	Duración de la tocolisis de mantenimiento	84
4.4.5.	Duración del periodo de latencia hasta el parto	84
4.4.6.	Tolerancia de la tocolisis de mantenimiento	85
4.4.7.	Amniocentesis para estudio microbiológico	86
4.4.8.	Otros tratamientos asociados	87
4.5.	Variables relativas al parto	90
4.5.1.	Tiempo de ingreso hasta el parto	90
4.5.2.	Edad gestacional en el momento del parto	91
4.5.3.	Peso al nacimiento	92
4.5.4.	Vía del parto	94
4.5.5.	Estudio anatomopatológico	95

4.6.	Evaluación de la eficacia del tratamiento	97
4.6.1.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto	97
4.6.2.	Índice de Richter	98
4.7.	Resultados perinatales	99
4.7.1.	Resultados neonatales inmediatos	99
4.7.2.	Morbilidad neonatal a corto plazo	107
4.7.3.	Mortalidad perinatal	119
4.8.	Resultados en virtud de la estratificación de las muestras	120
4.8.1.	Gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio	120
4.8.2.	Gestaciones simples de ambas muestras	126
4.8.3.	Gestaciones múltiples de ambas muestras	132
4.9.	Estudio de costes económicos	138
4.9.1.	Costes económicos de ambas estrategias terapéuticas	138
4.9.2.	Costes económicos al estratificar el grupo de estudio	141
4.9.3.	Costes económicos en las gestaciones simples	142
4.9.4.	Costes económicos en las gestaciones múltiples	143
5.	DISCUSIÓN	145
5.1.	Papel actual de la tocolisis de mantenimiento	147
5.1.1.	Objetivos de la tocolisis de mantenimiento	147
5.1.2.	Argumentos en contra de la tocolisis de mantenimiento	147
5.1.3.	Argumentos a favor de la tocolisis de mantenimiento	152
5.1.4.	Posibles indicaciones actuales	154
5.1.5.	Tocolisis de mantenimiento con atosiban	154
5.2.	Características obstétricas de las muestras	156
5.3.	Calificación del tratamiento tocolítico	156
5.4.	Análisis de ambas estrategias terapéuticas	157
5.4.1.	Tocolisis de choque	158
5.4.2.	Tocolisis de mantenimiento	160
5.4.3.	Periodo de latencia	161
5.5.	Perfil de seguridad del tratamiento tocolítico	162
5.5.1.	Perfil de seguridad de la tocolisis de choque	162

5.5.2.	Perfil de seguridad de la tocolisis de mantenimiento	167
5.6.	Amniocentesis para estudio microbiológico	168
5.7.	Análisis de las variables relativas al parto	174
5.7.1.	Tiempo de ingreso hasta el parto	174
5.7.2.	Edad gestacional en el momento del parto	175
5.7.3.	Peso al nacimiento	176
5.7.4.	Vía del parto	177
5.7.5.	Estudio anatomopatológico	177
5.8.	Análisis de la eficacia del tratamiento	178
5.8.1.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto	178
5.8.2.	Índice de Richter	180
5.9.	Análisis de los resultados perinatales	181
5.9.1.	Resultados neonatales inmediatos	181
5.9.2.	Morbilidad neonatal a corto plazo	182
5.9.3.	Mortalidad perinatal	188
5.10.	Análisis de los resultados en virtud de la estratificación de las muestras	189
5.10.1.	Gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio	189
5.10.2.	Gestaciones simples de ambas muestras	194
5.10.3.	Gestaciones múltiples de ambas muestras	197
5.11.	Análisis coste-efectividad	201
5.11.1.	Generalidades	201
5.11.2.	Análisis de los costes económicos	203
5.12.	Futuro de la tocolisis de mantenimiento	207
6.	CONCLUSIONES	211
7.	BIBLIOGRAFÍA	215
8.	ANEXOS	237
8.1.	Anexo I. Consentimiento informado de la tocolisis de mantenimiento	239
8.2.	Anexo II. Consentimiento informado de la amniocentesis para estudio microbiológico	243

1. INTRODUCCIÓN

La prematuridad, pese a los importantes progresos obstétricos y neonatológicos de las últimas décadas, continúa siendo un gran problema todavía sin resolver. En los momentos actuales, es frustrante aceptar que seguimos sin conocer las causas íntimas del parto pretérmino y, por tanto, no estamos en condiciones de realizar un adecuado tratamiento etiológico de éste. Por ello, más de 60 años después, sigue plenamente vigente lo que escribía Eastman en 1947: “Solo cuando se entiendan los factores íntimos que causan la prematuridad podrá hacerse un intento inteligente de prevenirla”.

De hecho, hay que admitir que, a día de hoy, se desconocen muchos aspectos relacionados con los mecanismos etiopatogénicos íntimos y las causas exactas, tanto a término como pretérmino, del desencadenamiento del parto; proceso mal entendido y en el que se implican un conjunto de mecanismos endocrinos, paracrinós y bioquímicos, responsables finales del inicio de la actividad uterina¹.

No obstante, es importante significar, tal como sostiene Romero²⁻⁵, que el parto pretérmino no es una entidad clínica única, sino un síndrome obstétrico con múltiples etiologías (sobredistensión uterina, insuficiencia cervical, inflamación-infección, isquemia uteroplacentaria, hemorragia coriodecidual, reacción anómala al aloinjerto, estrés, trastornos endocrinos relacionados con la progesterona y con la CRH, etc.) que confluyen en un mismo punto, la activación de las membranas ovulares. Esto condiciona el reclutamiento de células inflamatorias y la producción de diferentes mediadores (citoquinas, metaloproteasas, prostanoides, etc.) que, conjuntamente, van a inducir tres procesos biológicos y que no son otros que la maduración cervical, la aparición de receptores de oxitocina y la formación de puentes de unión intercelulares (*gap junctions*); lo que sucede tanto en el parto a término como en el parto pretérmino⁴⁻⁶.

Todo este complejo proceso es progresivamente retroalimentado, hasta que se llega a un punto sin retorno y cuya consecuencia final es el desencadenamiento del parto de un modo irreversible. Pero cabe la posibilidad de que los estímulos iniciales cesen y que el cuadro sea reversible, como sucedería en caso de una infección oculta que es yugulada con antibióticos o que es anulada por el propio sistema inmunológico materno, una hemorragia coriodecidual autolimitada o una isquemia o un estrés transitorios².

Partiendo de estas premisas, es patente que el parto pretérmino es un auténtico desafío para la medicina perinatal actual y en el que la prevención ha de desempeñar un papel fundamental.

1.1. ETIOPATOGENIA DEL PARTO PRETÉRMINO

1.1.1. CAUSAS DE LA PREMATURIDAD ESPONTÁNEA

Dejando a un lado la prematuridad provocada o inducida, bien en interés materno o bien en interés fetal, la prematuridad espontánea, aquella que se produce en contra de nuestros deseos de que la gestación continúe, se ha correlacionado con múltiples factores etiológicos. Esta forma de prematuridad puede deberse a causas **obstétricas** (gestación múltiple, polihidramnios, RPMP, metrorragia del segundo o tercer trimestre, corioamnionitis, etc.), **genitales** (mioma uterino, malformación uterina, incompetencia cervical, tumoración anexial, etc.) o **maternas**. La etiología materna incluye factores constitucionales (edad extrema, multiparidad, talla baja, hábito asténico, raza no blanca, etc.), sociales (bajo nivel socioeconómico, hábitos tóxicos, sobrecarga física o psíquica, desatención personal o médica, embarazo no deseado, corto intervalo genésico, etc.) y médicos (infección sistémica, anemia, endocrinopatía, cardiopatía, neumopatía, patología oncológica, traumatismo, cirugía, etc.).

Sin embargo, en un alto porcentaje de pacientes no se encuentra un motivo aparente, aunque es evidente que muchos de estos casos de prematuridad idiopática pueden tener su origen en una **infección amniótica subclínica**.

1.1.2. CORIOAMNIONITIS Y PARTO PRETÉRMINO

En este sentido, diferentes estudios de los últimos años han demostrado que la corioamnionitis, clínica o subclínica, puede dar lugar tanto a una APP como a una RPMP, de modo que ambos procesos no serían dos entidades clínicas completamente diferentes, sino más bien dos formas distintas de responder a una misma agresión infecciosa^{2,7}. Los gérmenes liberan fosfolipasas A2 y C, lipopolisacáridos, endotoxinas, proteasas inespecíficas y peroxidasas e inhiben la antitripsina $\alpha 1$. Todo ello, junto a la respuesta inmunológica del huésped, lo más

importante, condiciona un debilitamiento de las membranas, así como la activación decidual y la síntesis de prostaglandinas. Las consecuencias finales del proceso serán, por tanto, la APP y/o la RPMP (Figura 1).

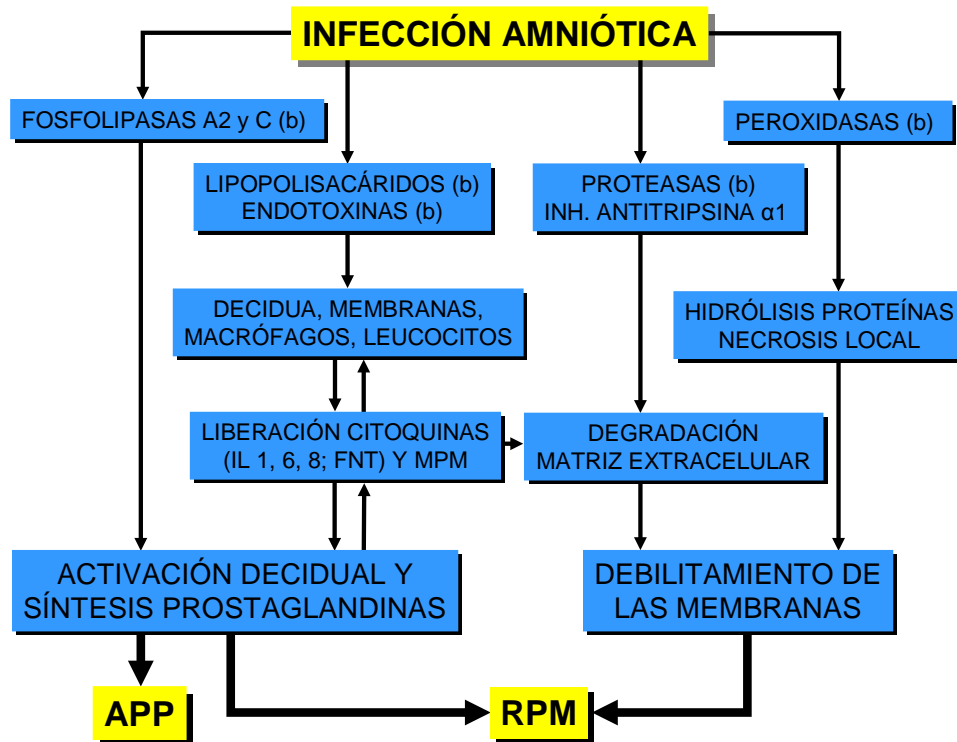


Figura 1: La infección amniótica como causa de APP y RPM

La corioamnionitis se puede clasificar en corioamnionitis histológica, corioamnionitis subclínica y corioamnionitis clínica, que representan distintas fases evolutivas de un mismo proceso. En la corioamnionitis histológica solo existe un infiltrado de polinucleares en placenta y anejos ovulares. En su forma subclínica el cultivo de líquido amniótico es positivo. Por último, en la corioamnionitis clínica ya aparece una determinada sintomatología.

La incidencia de la corioamnionitis subclínica es difícil de precisar, si bien se estima que en la APP con bolsa íntegra coexiste una infección asintomática en el 10-30% de los casos⁷⁻⁹. En la RPMP es de esperar una prevalencia incluso mayor, en torno al 30-40%, pero llegando al 50% en caso de oligoamnios y alcanzando el 75% si además se asocia dinámica uterina^{7,9-11}.

En la corioamnionitis, los gérmenes pueden llegar a la cavidad amniótica por vía hematogena o trasplacentaria; por vía retrógrada, a través de las trompas; por vía iatrogénica; o por vía ascendente, siendo ésta la forma de propagación más

frecuente, en especial con bolsa amniótica rota, aunque también es factible con membranas íntegras.

La infección ascendente se produce en cuatro etapas, tal como ha sido descrito por Romero et al.^{8,10}. En una primera etapa, los gérmenes proliferan en vagina y cérvix. En una segunda etapa, los microorganismos alcanzan la interfase coriodecidual, correspondiéndose con una corioamnionitis histológica. Más adelante, en una tercera etapa, ya invaden amnios, líquido amniótico y cordón umbilical, hablándose entonces de una corioamnionitis subclínica. Finalmente, en una cuarta etapa, se produce la infección fetal, que no necesariamente coincidirá con una corioamnionitis clínica.

La infección amniótica ascendente tiene una composición microbiológica compleja y similar a la de otras infecciones ginecoobstétricas. Aproximadamente, en la mitad de los casos es polimicrobiana, aislándose tanto bacterias aerobias como anaerobias^{9,11}. Los gérmenes más frecuentes, como han demostrado diferentes autores, son *Ureaplasma urealyticum*, anaerobios Gram (-), *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* y anaerobios Gram (+). Con menor frecuencia, se pueden aislar SGB, *Escherichia coli*, enterococo y otras enterobacterias, y es rara la participación del gonococo y la *Chlamydia*. Asimismo, estudios recientes han demostrado cierto protagonismo de determinados virus (herpesvirus, enterovirus y adenovirus) y hongos, especialmente *Candida albicans*^{7,9,11,12}.

Con respecto a su diagnóstico, es importante destacar que no es posible, en virtud de los conocimientos actuales, hacer un diagnóstico anteparto de la corioamnionitis histológica. Por el contrario, el diagnóstico de la corioamnionitis clínica es relativamente sencillo, aunque supone una aproximación muy tardía al problema. En consecuencia, **lo ideal es alcanzar el diagnóstico de la corioamnionitis en una etapa precoz; es decir, en su fase subclínica**, para así evitar una mayor incidencia de complicaciones infecciosas maternas, fetales y neonatales. Es más, ya en la corioamnionitis subclínica existe el riesgo silente de un daño neurológico fetal, con peligro de secuelas a largo plazo, en el contexto de lo que se ha denominado síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) y que cabe esperar en el 20-50% de las gestantes con un cultivo de líquido amniótico positivo^{7,9}.

1.1.3. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL

El SRIF es un cuadro de una relativa reciente descripción, cuya primera demostración fue recogida en un estudio colaborativo realizado en 1978 por Nelson y Ellenberg¹³ y en el que se constató que el riesgo de parálisis cerebral se multiplicaba por tres en caso de corioamnionitis. Publicaciones posteriores han corroborado estos resultados, y un metaanálisis llevado a cabo por Wu y Colford en el año 2000¹⁴ ratificó que la infección amniótica es el principal factor de riesgo de parálisis cerebral y leucomalacia periventricular, lo que ha permitido desterrar el mito de que la asfixia intraparto es la causa fundamental de parálisis cerebral^{7,9,15}.

Este síndrome se cree que es secundario a una corioamnionitis en el 70-80% de los casos, mientras que el 20-30% restante se ha relacionado con otros procesos no infecciosos, pero capaces de evocar una respuesta inflamatoria fetal sistémica (isquemia intrauterina, trombosis, mecanismos inmunológicos mal conocidos, etc.)^{3,7,9,16,17}.

El SRIF traduce una reacción inmunológica exacerbada del feto ante un insulto infeccioso y remeda al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del adulto (SIRS). Sus mediadores inflamatorios están producidos por el propio feto y son, básicamente, citoquinas, metaloproteasas, elastasa y FAP^{7,9,18}.

Clínicamente se caracteriza por APP, RPMP, sepsis y daño multiorgánico, si bien el hecho fundamental es el daño en la sustancia blanca cerebral, que condiciona la aparición de encefalopatía neonatal, leucomalacia periventricular y parálisis cerebral^{7,9,18-20} (Figura 2). El cuadro es más grave cuanto menor es la edad gestacional, y en su severidad influye el polimorfismo genómico que regula la respuesta inflamatoria fetal, especialmente en lo que se refiere a los genes que codifican los receptores de membrana para antígenos microbianos de las células inflamatorias (*toll-like-receptor*) y la síntesis y secreción por parte de éstas de citoquinas, sobre todo IL1 β y FNT α ^{7,18}.

El diagnóstico intraútero de certeza del SRIF se basa en demostrar en sangre fetal, obtenida mediante funiculocentesis, unos niveles de IL6 superiores a 11 pg/ml^{7,9,17,18}. Ahora bien, los riesgos inherentes a esta técnica diagnóstica hacen que solo esté justificada en casos muy seleccionados y, normalmente, habrá que conformarse con un diagnóstico de sospecha, consistente en la

confirmación retrospectiva de una funisitis^{9,18,21-23} o, lo que es mejor, en la constatación de un cultivo de líquido amniótico positivo o de unos marcadores de infección en líquido amniótico anormales^{7,9,17,18}.

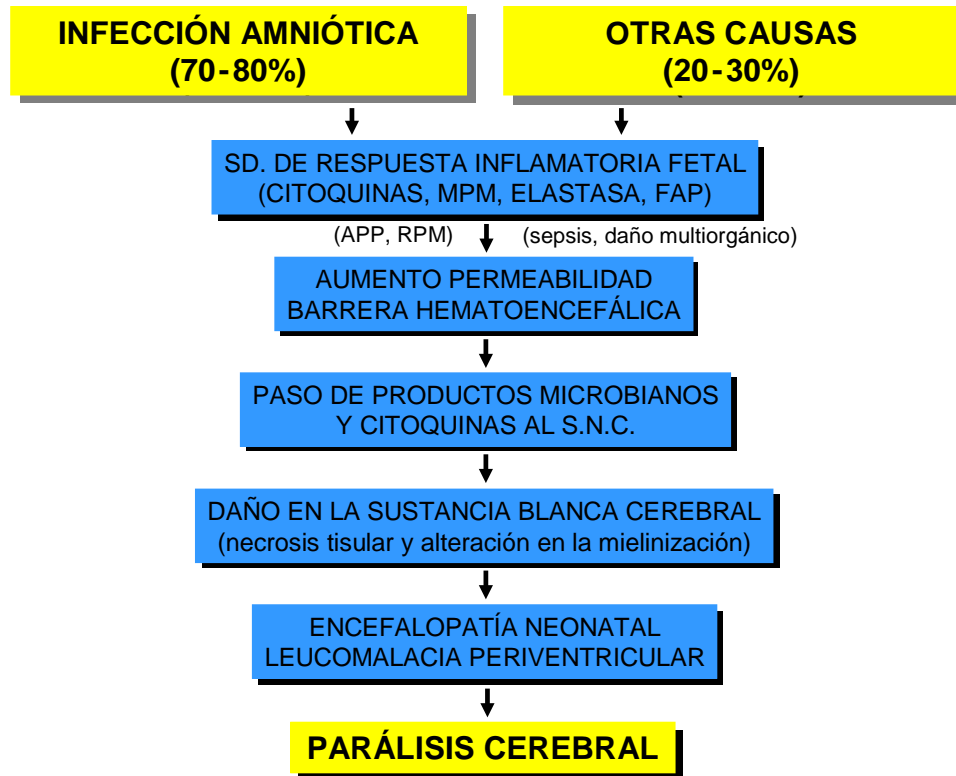


Figura 2: La infección amniótica como causa del SRIF

Por tanto, si se pretende un diagnóstico precoz de la corioamnionitis y una aproximación a un posible SRIF, será obligado recurrir a la **amniocentesis**, teniendo muy presente que la corioamnionitis clínica es un marcador tardío y poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino, de manera que muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo; estimándose, como ya ha sido referido, que cerca de la mitad de los fetos sometidos a una infección intraamniótica presentarán este cuadro^{7,9}.

En el líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis pueden hacerse los siguientes estudios: tinción de Gram; tinción de naranja de acridina (para detectar *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*); determinación de diferentes marcadores de infección, como glucosa, leucocitos, esterasa leucocitaria, ácido láctico, citoquinas o metaloproteasas; cultivo de bacterias aerobias y anaerobias,

Ureaplasma urealyticum, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia* y hongos y técnicas de PCR para la detección de bacterias y virus^{7,9,12}.

En definitiva, el estudio del líquido amniótico podría estar indicado en todas aquellas circunstancias en las que se vaya a seguir una conducta obstétrica expectante y en las que se asocie un riesgo significativo de infección intraamniótica.

Estos **grupos de riesgo** que, según diferentes autores, como Romero et al., Rincón et al., Ovalle et al., Abehsera, Gómez et al. y Becker y Gómez^{8,9,11,12,17,18}, presentan entre un 15% y un 75% de cultivos positivos, serían básicamente los siguientes:

- Rotura prematura de membranas pretérmino.
- Metrorragia del segundo o tercer trimestre de causa desconocida.
- APP con bolsa amniótica íntegra y factores desfavorables asociados, tales como:
 - Edad gestacional inferior a 28 semanas.
 - Refractariedad al tratamiento tocolítico.
 - Bolsa amniótica prolapsada en vagina (Figura 3).
 - Gestante portadora de DIU o cerclaje cervical.
 - Analítica materna sospechosa, sin clínica alguna.

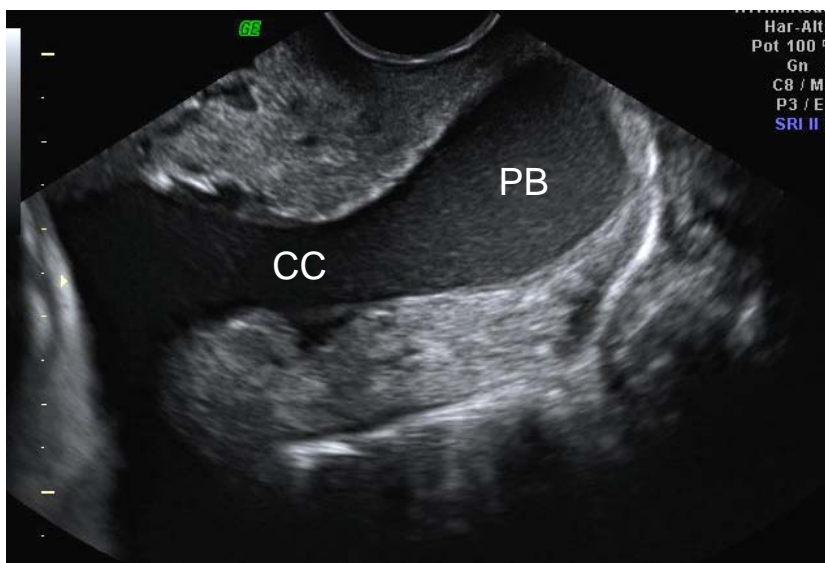


Figura 3: Imagen ecográfica de prolapso de la bolsa amniótica
(CC: canal cervical. PB: prolapso de bolsa)

1.2. IMPORTANCIA DE LA PREMATURIDAD

La magnitud del problema que supone el parto pretérmino se puede comprender fácilmente si se analizan su incidencia y la morbilidad que conlleva, así como los significativos costes económicos, sociales y familiares que genera⁷.

1.2.1. INCIDENCIA

Las tasas de prematuridad y bajo peso, en nuestro medio, oscilan entre el 6% y el 10% y son todavía más elevadas en los hospitales terciarios y, probablemente, aún más en los países en vías de desarrollo. Y lo grave es que esta incidencia, pese a las múltiples medidas preventivas y terapéuticas puestas en marcha a lo largo de los últimos años, permanece estable o incluso tiende a ir en aumento^{6,24-26}.

Según la base de datos de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO²⁷, en el año 2004, en el total de los hospitales públicos nacionales, la tasa de prematuridad fue del 9,47%. En el Hospital Universitario La Paz de Madrid, en consonancia con otros centros de similares características, se ha pasado, en tan solo 25 años, de unos porcentajes en torno al 4-5% a unas tasas actuales comprendidas entre el 9% y el 10%, con un incremento, por tanto, superior al 100% (Figura 4).

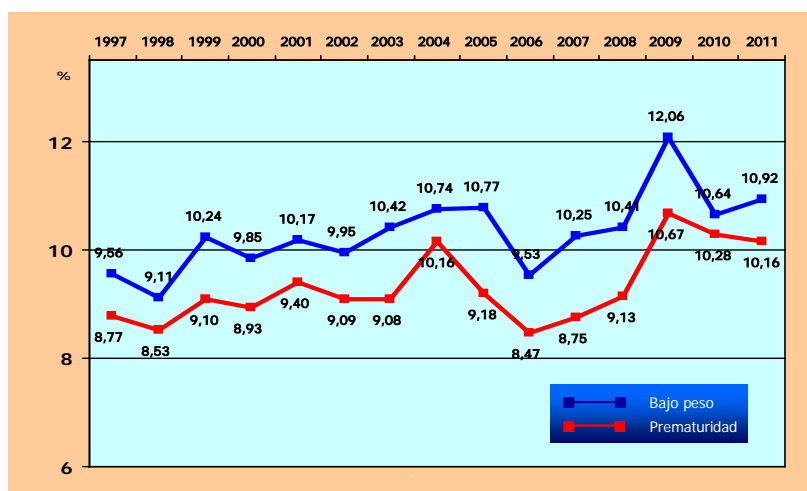


Figura 4: Prematuridad y bajo peso en el HULP (años 1997-2011)

Pero lo más preocupante, si cabe, es el aumento progresivo de las prematuridades moderada y extrema, de modo que cada vez nacen más pretérminos de 28-32 semanas y de menos de 28 semanas (Figura 5).

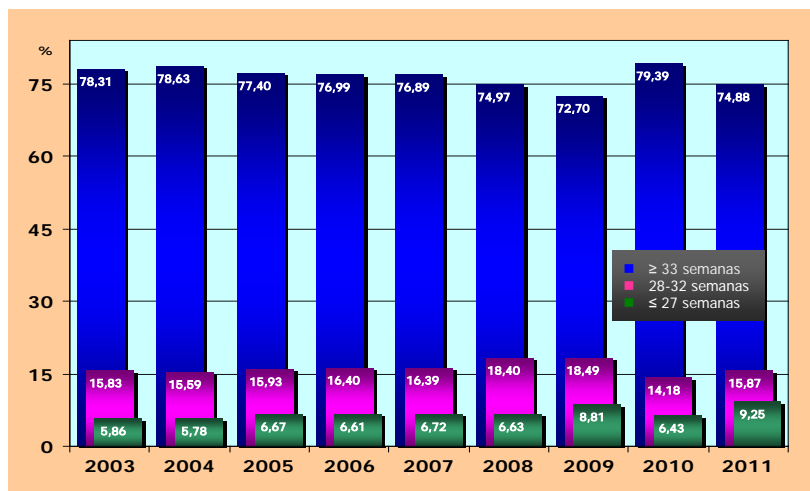


Figura 5: Distribución de la prematuridad en el HULP (años 2003-2011)

Las tasas de prematuridad extrema (menor de 28 semanas) y de bajo peso extremo (menor de 1.000 g) registradas por la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO²⁷ eran, en el año 2004, del 0,54% y el 0,66%, respectivamente. En el Hospital Universitario La Paz estos porcentajes son aún mayores, hasta tal punto que en el año 2011 se contabilizaron 60 partos por debajo de la semana 28 y 69 recién nacidos de menos de 1.000 g (Figura 6).

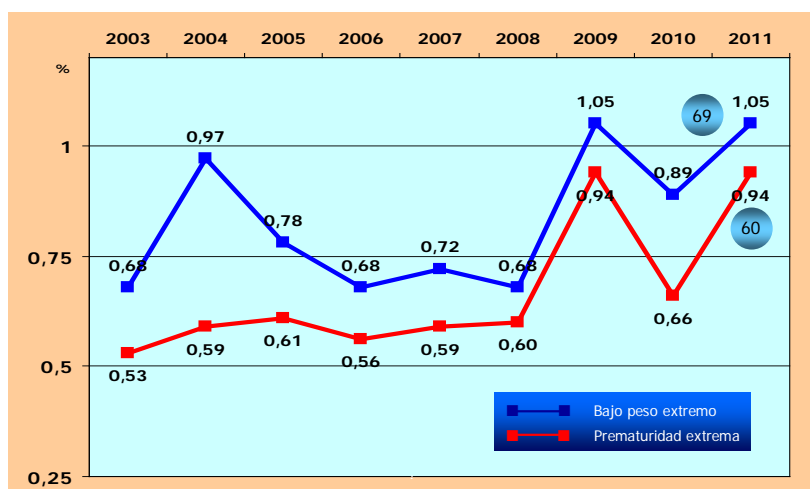


Figura 6: Prematuridad y bajo peso extremos en el HULP (años 2003-2011)

Al hilo de lo anterior, cabe resaltar que también en los últimos años se está asistiendo a un progresivo aumento de las gestaciones múltiples, que en España se estima en torno al 70%, según datos comparativos entre los años 1996 y 2004²⁷. Este incremento, fundamentalmente relacionado con la mayor edad de las gestantes y, sobre todo, con la generalización de las diferentes técnicas de reproducción asistida, se convierte en otro importante factor de riesgo de prematuridad, haciéndose más acusado en los hospitales terciarios. Así, en el Hospital Universitario La Paz, los partos múltiples ya suponen más del 2% de los partos totales y alrededor del 3% en el último trienio, cuando hace solo 20 años no alcanzaban el 1% (Figura 7).

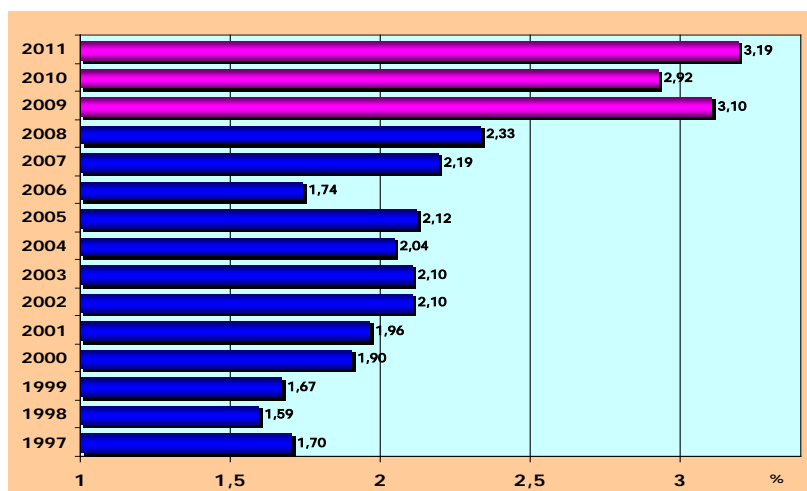


Figura 7: Partos múltiples en el HULP (años 1997-2011)

1.2.2. MORBIMORTALIDAD

Pero el problema de la prematuridad no es solo cuantitativo, sino también cualitativo. Y es que el parto pretérmino condiciona una morbilidad muy elevada. En los países desarrollados, el recién nacido pretérmino tiene una mortalidad entre 20 y 30 veces superior a la que se observa en el recién nacido a término y llega a ser del 200-250‰ entre las semanas 32 y 28 y del 500-600‰ por debajo de la semana 28²⁸. Es más, el parto pretérmino es, junto a las anomalías congénitas, la causa principal de mortalidad perinatal y es responsable de alrededor de 9 millones de muertes anuales en el mundo^{1,5,9,29,30}.

En nuestro entorno, se considera que la semana 32 y los 1.500 g marcan el límite pronóstico en cuanto a mortalidad perinatal se refiere. A término, la

supervivencia a los 28 días del nacimiento es superior al 99% y entre las semanas 36 y 32 es del 98%, mientras que entre las semanas 32 y 28 cae al 90% y por debajo de la semana 28 se sitúa alrededor del 70%^{28,31,32}. Por otra parte, la bibliografía mundial constata que en los últimos 30 años se ha conseguido incrementar en un 80% la supervivencia global en la prematuridad, gracias a los avances en la atención obstétrica y neonatológica y al uso generalizado de los corticoides antenatales, tocolíticos y surfactante. Este aumento de la supervivencia es muy significativo en la prematuridad extrema, llegando a ser, según diferentes autores, del 2-46% en la semana 23, del 17-59% en la semana 24 y del 35-85% en la semana 25. Los estudios EPICure 1 y EPICure 2, que a continuación serán analizados con detalle, lo vienen a confirmar^{31,33,34}.

Sin embargo, en el caso de la prematuridad y el bajo peso, supervivencia no significa en modo alguno integridad física, de manera que el parto pretérmino también condiciona una morbilidad muy importante, en forma de patologías a corto plazo (SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis, etc.) y secuelas a largo plazo (déficits cognitivos y sensoriales, parálisis cerebral, displasia broncopulmonar, malabsorción intestinal, insuficiencia hepática, etc.), siendo responsable del 50% de las discapacidades neurológicas infantiles. En los países desarrollados, y a día de hoy, se puede asumir que el límite de la viabilidad se establece en la semana 23, que se han conseguido mejorar los índices de supervivencia a partir de la semana 24, pero que no han disminuido significativamente las tasas de morbilidad, que son especialmente altas hasta la semana 26^{5,6,26,35,36}.

La bibliografía mundial recoge unos porcentajes de secuelas graves del orden del 10-20% en los recién nacidos de 1.000-1.500 g, del 30-35% en los de 750-1.000 g y del 40-50% en los recién nacidos de 500-750 g^{31,37}. Profundizando en el tema, el amplio estudio EPICure 1^{34,38} analizó con detalle la evolución inmediata, al año, a los 2,5 años, a los 6 años y a los 10 años, de los nacidos vivos, en el año 1995, en el Reino Unido e Irlanda, con una edad gestacional menor de 26 semanas.

Este estudio se iniciaba con 811 recién nacidos que ingresaron en la UCIN y de los que fueron dados de alta 314, de modo que la supervivencia global al alta hospitalaria fue del 39% (20% en la semana 23, 33% en la semana 24 y 52% en la semana 25). Al año de edad se evaluaron de nuevo los 314 niños, existiendo

una morbilidad importante en el 31% de los casos, en forma de problemas de desarrollo, déficits neurológicos y/o necesidad de oxígeno. Con 2,5 años de edad fueron valorados 283 niños, apreciándose que el 2% había fallecido y que, del resto, una cuarta parte presentaba discapacidades neurológicas o sensoriales severas, otra cuarta parte mostraba discapacidades leves y la mitad no tenía discapacidades de este tipo. Además, en muchos niños se apreciaba una talla y un peso en rangos bajos, el 50% tenía patología respiratoria y en el 20% se encontraba un comportamiento anormal. A los 6 años de edad se evaluaron 241 niños, constatándose unos porcentajes de discapacidades similares a las registradas a los 2,5 años, de manera que el 86% de los niños que entonces presentaban patología la mantenían con posterioridad. A los 6 años también persistía el retardo de crecimiento y era muy frecuente el retraso escolar. En resumen, a los 6 años, y esto es crucial, los porcentajes de niños supervivientes sin daño alguno, sobre el total que nacieron vivos, eran del 0% (0 de 138) a las 22 semanas, del 1,2% (3 de 241) a las 23 semanas, del 2,6% (10 de 382) a las 24 semanas y del 8,3% (35 de 424) a las 25 semanas; y estos son datos que debemos conocer no solo los obstetras y neonatólogos, sino también los padres y la propia sociedad. La valoración última, a los 10 años de edad, que incluía 219 niños, demostró que permanecían estables las prevalencias de las diferentes discapacidades y que las dos terceras partes de los niños mostraban un bajo rendimiento escolar y precisaban algún tipo de educación especial.

Como continuación del estudio EPICure 1, posteriormente se ha puesto en marcha el estudio EPICure 2³⁴, que pretende llevar a cabo una evaluación similar de los nacidos en Inglaterra, en el año 2006, con una edad gestacional por debajo de las 27 semanas, con el propósito de establecer las correspondientes comparaciones con respecto a los niños nacidos en 1995. La nueva muestra está constituida por 952 recién nacidos vivos que ingresaron en la UCIN y de los que fueron dados de alta 495, siendo la supervivencia global al alta clínica del 52% (26% en la semana 23, 47% en la semana 24 y 67% en la semana 25). Estos resultados preliminares traducen unas mayores supervivencias, con significación estadística, en las semanas 24 y 25, aunque con similares complicaciones; o lo que es lo mismo, que en estos 10 años se ha conseguido mejorar la supervivencia en la prematuridad extrema, pero sin que se haya producido una reducción paralela de la morbilidad.

Además, esta morbilidad infantil se mantiene inalterable en la edad adulta y así lo ratifica la bibliografía al respecto. Moster et al.³⁹ hacen un seguimiento, hasta el año 2008, de los nacidos en Noruega entre los años 1967 y 1983, y encuentran que, en caso de prematuridad extrema, en la edad adulta existe parálisis cerebral en el 9,1% de los sujetos estudiados, retraso mental en el 4,4% y desórdenes psicológicos en el 2,5%. Igualmente, Swamy et al.⁴⁰, con el mismo grupo de estudio, aprecian que la prematuridad condiciona una mayor mortalidad a largo plazo y, en las mujeres que nacieron pretérmino, una limitación de la capacidad reproductiva y un mayor riesgo de hijos prematuros.

Por otra parte, hay claras evidencias de que ni siquiera los nacidos próximos al término de la gestación están exentos de complicaciones⁴¹⁻⁴⁴, de modo que también la denominada prematuridad leve o tardía (*late-preterm*), aquella comprendida entre las semanas 34+0 y 36+6, que supone el 65-75% de la prematuridad total y en torno al 5-8% de los partos totales (Figura 5) y a la que hasta hace relativamente poco tiempo apenas se prestaba atención, es responsable de una morbimortalidad significativa. Publicaciones recientes constatan que este subgrupo de la prematuridad presenta una mortalidad neonatal precoz y una mortalidad infantil entre 2 y 10 veces superiores a las que se observan en los nacidos por encima de la semana 38. Asimismo, estos niños también tienen una mayor morbilidad. A corto plazo, la prematuridad tardía se asocia a un mayor riesgo de ingreso en UCIN y SDR, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia e inestabilidad clínica, entre otras complicaciones. Y a largo plazo conlleva, especialmente en los varones y con respecto a los niños nacidos a término, una mayor frecuencia de reingresos, patologías respiratorias, cocientes intelectuales bajos, déficits cognitivos y problemas de comportamiento. Estos hechos ponen en tela de juicio la estrategia terapéutica tocolítica habitual y el criterio de no continuarla más allá de la semana 34 y han determinado que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomiende que se evite la finalización electiva de la gestación por debajo de la semana 39⁷.

1.2.3. COSTES ECONÓMICOS, SOCIALES Y FAMILIARES

Finalmente, y aunque es muy difícil hacer estimaciones exactas, se puede afirmar que la prematuridad condiciona unos costes económicos, sociales y

familiares altísimos. La APP es la causa obstétrica de ingreso hospitalario más frecuente y suele suceder en gestantes con mayor patología de base, dando lugar a un mayor intervencionismo y a unos mayores costes obstétricos. No obstante, son los gastos neonatológicos los verdaderamente significativos, de forma que hoy se admite que la atención a la prematuridad es tan costosa como la que genera el SIDA, el tabaquismo o el alcoholismo y más cara que los programas oncológicos o de trasplante de órganos⁴⁵.

1.3. PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO

La prevención de la prematuridad se puede abordar a tres niveles^{2,7,29}. En primer lugar, mediante medidas de prevención primaria, consistentes en la identificación de las gestantes de riesgo y en la eliminación de los factores de riesgo susceptibles de ser modificados. En segundo lugar, a través de actuaciones de prevención secundaria llevadas a cabo en las embarazadas de riesgo. Y, en tercer lugar, recurriendo a medidas de prevención terciaria, consistentes en un correcto diagnóstico y tratamiento de la APP.

1.3.1. IMPONDERABLES

Ahora bien, la prevención de la prematuridad choca frontalmente con tres grandes imponderables⁷. Primero, se hace muy complicada la prevención de una patología cuya etiopatogenia es mal conocida²⁹. Segundo, hay que asumir que numerosos factores de riesgo de prematuridad no son modificables. Y en tercer lugar, se debe tener presente que los fármacos tocolíticos poseen una eficacia limitada, no existiendo el uterolítico perfecto^{1,5,7,30,46}.

Además, es necesario destacar que las estrategias preventivas no se van a poder aplicar a todos los partos pretérmino²⁹. Un porcentaje significativo de estos serán provocados por nosotros, por interés materno y/o fetal. Asimismo, otro número importante se deberá a una RPMP, en cuyo caso la norma será la finalización anticipada de la gestación. Finalmente, existe consenso general en no emplear medicación tocolítica cuando se alcanza la semana 34, aunque es posible, como ya se ha referido con anterioridad, que en un futuro próximo haya que replantearse esta estrategia, si se tienen en cuenta los resultados

desfavorables observados en los últimos años en la prematuridad tardía⁴¹⁻⁴⁴. Hasta entonces, y como consecuencia de todo ello, la proporción de partos pretérmino “teóricamente evitables” es muy baja y la mayoría de las series la sitúan en torno al 10-20% del total^{1,29}.

1.3.2. PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria incluye medidas de salud pública y medidas ginecoobstétricas generales, así como la correcta identificación de las pacientes de riesgo a través de instrumentos de cribado^{2,7,29}.

Las **medidas de salud pública** comprenden actuaciones de carácter social, como son el posibilitar un mayor acceso a la cultura y a la educación; las mejoras socioeconómicas; la protección laboral de la embarazada; la asistencia sanitaria universal y gratuita o el desarrollo de campañas de información sobre temas relacionados con la gestación.

Dentro de las **medidas ginecoobstétricas generales** se incluirían, entre otras, la nutrición adecuada; el evitar hábitos tóxicos; el manejo apropiado de la diabetes y de la hipertensión arterial antes y durante el embarazo; el diagnóstico precoz y el tratamiento correcto durante la gestación de la infección urinaria, la incompetencia cervical y el embarazo múltiple; el prevenir la prematuridad iatrogénica; y la profilaxis reglada de la isoimmunización Rh.

Con el propósito de identificar correctamente a las pacientes con riesgo de un parto pretérmino se emplean, como **instrumentos de cribado**, tablas de riesgo, marcadores clínicos y marcadores bioquímicos^{7,29}.

Las tablas de riesgo, de las que existen un número muy elevado (la mayoría modificaciones de las ideadas por Papiernik y Creasy)^{47,48}, valoran una serie de factores socioeconómicos, la historia reproductiva, los hábitos diarios y las complicaciones del embarazo actual. Sin embargo, su utilidad es más que dudosa, pues, en general, tienen una sensibilidad y un valor predictivo positivo muy bajos, y aún más en las primigestas, en las que no es posible evaluar el factor de riesgo más significativo de parto pretérmino, como es la existencia de un parto pretérmino previo^{7,29}.

El apartado de los marcadores clínicos es amplio y abarca la presencia de hemorragia genital, el cese de los movimientos respiratorios fetales evaluado con

ultrasonografía, la constatación de actividad uterina mediante control clínico o cardiotocográfico y la demostración de modificaciones cervicales a través del tacto vaginal o del estudio ecográfico abdominal o transvaginal^{2,29,49}.

Como marcadores bioquímicos se han empleado muchos, si bien en la actualidad el mayor interés se centra en los siguientes: proteína básica de los eosinófilos, actividad elastasa de los granulocitos cervicovaginales, coagulasa sérica, proteína C reactiva, estriol salival, CRH y, sobre todo, IGFBP-1 y FNF^{2,29,50,51}. Ahora bien, además de otras limitaciones que serán analizadas a continuación, los marcadores clínicos y bioquímicos son imposibles de aplicar con carácter universal y solo tienen verdadero sentido en el contexto de la prevención secundaria y, en especial, terciaria^{2,7,29,50}.

1.3.3. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Las medidas de vigilancia y terapéuticas aplicables a las gestantes de riesgo y encuadradas dentro de la prevención secundaria comprenden numerosas actuaciones^{2,7,29,52-54}, tales como los programas de ayuda y soporte social; los programas de información sobre los signos y síntomas de la APP; el incremento del número de visitas obstétricas; la realización de cultivo cervicovaginal en el II trimestre; el empleo de marcadores bioquímicos; la evaluación seriada del cuello uterino mediante exploración vaginal o ecografía; el estudio seriado de los movimientos respiratorios fetales; la monitorización de la dinámica uterina; el restringir las relaciones sexuales; el ingreso hospitalario; el reposo en cama; la tocolisis profiláctica; los suplementos de vitaminas, minerales y ácidos grasos omega-3; la administración de progesterona; y el cerclaje o pesario cervical.

La mayoría de estas medidas no aportan ningún beneficio, de manera que no existe justificación alguna para su empleo^{2,7,29}. Pero hay otras que, además de facilitar un diagnóstico precoz de la APP, sí pueden ser de cierta utilidad, como son el control ecográfico cervical, la monitorización domiciliaria de la actividad uterina, los marcadores bioquímicos, la progesterona y el pesario cervical^{2,7,29,49,50}.

La **ecografía cervical** con sonda vaginal tiene una capacidad diagnóstica superior al tacto vaginal y permite hacer una valoración completa del cuello uterino, aportando datos sobre su madurez y volumen, así como sobre la longitud del canal cervical y sobre la presencia o no de *funneling*^{2,29,49}. Son parámetros de

riesgo^{29,49} la dilatación del orificio cervical interno, la saculación de las membranas en el cérvix y el acortamiento cervical, de manera que Iams et al.⁵⁵ señalan que el riesgo de parto pretérmino se multiplica por 10 cuando la longitud cervical se encuentra por debajo del percentil 5. Aun así, la técnica carece de una sensibilidad y un valor predictivo positivo adecuados y no existe consenso ni sobre cuándo realizar la prueba, ni sobre cuál es el límite entre la normalidad y la anormalidad, ni sobre la conducta obstétrica más conveniente en caso de acortamiento cervical, aunque lo más aceptado es realizar el estudio alrededor de la semana 20 y solo en las gestantes identificadas como de riesgo de parto pretérmino, considerándose anormal la presencia de *funneling* y/o una cervicometría inferior a 25 mm en la gestación simple o menor de 20 mm en el embarazo múltiple^{2,7,29,49}.

La **monitorización domiciliar de la dinámica uterina** se fundamenta en que en los días previos a un parto pretérmino existe una mayor actividad uterina. Evidentemente, su aplicación universal es inviable, pero hay escuelas partidarias de su empleo en casos de riesgo y las mismas refieren unos resultados satisfactorios. Sus principales inconvenientes son su bajo valor predictivo positivo, su alto coste económico y el peligro de incrementar el intervencionismo. Es más, diferentes autores consideran que no aporta ningún beneficio²⁹.

En el contexto de los **marcadores bioquímicos**, el más empleado en la clínica es la FNf, si bien su verdadera utilidad reside en la prevención terciaria, siendo más controvertido su uso como medida de prevención secundaria^{2,7,29,50}.

Con respecto a la administración de **progesterona**, habría que destacar que en los últimos años han aparecido una serie de publicaciones que ponen de relieve, nuevamente, su papel como sustancia capaz de reducir la incidencia del parto pretérmino en pacientes de alto riesgo^{2,56-58}, y Fonseca et al.⁵⁹ han demostrado que en gestantes con el cérvix acortado la probabilidad de un parto pretérmino disminuye significativamente con la administración de 200 mg diarios de progesterona micronizada intravaginal entre las semanas 24 y 34. No obstante, su mecanismo de acción exacto es incierto y se necesita más información sobre su eficacia y seguridad², habiéndose constatado que este tratamiento se asocia a unas mayores tasas de diabetes gestacional⁶⁰.

Finalmente, es importante resaltar que el cerclaje cervical profiláctico únicamente está indicado en caso de incompetencia cervical y que los pesarios

convencionales no han demostrado capacidad preventiva alguna^{2,29}, pero que un nuevo modelo de estos sí parece aportar beneficios en este sentido^{2,61,62}. Este **pesario cervical**, tipo Arabin⁶³, desplaza el eje del canal cervical hacia la cara posterior de vagina y hace que el peso de la gestación descansa sobre el segmento anterior, de modo que su empleo se está ensayando en cuellos uterinos cortos y en pacientes con riesgo de parto pretérmino con unos resultados preliminares muy esperanzadores².

1.3.4. PREVENCIÓN TERCIARIA

En conclusión, y tal como ha sido expuesto, el principal inconveniente que presenta la prevención de la prematuridad consiste en la deficiente identificación del riesgo. Esta circunstancia lastra de una manera muy importante la prevención secundaria, que aun así tiene cierta utilidad^{7,29}. Por tanto, a falta de una adecuada prevención primaria y disponiendo de una prevención secundaria limitada e insuficiente, va a ser, obligadamente, la prevención terciaria la base fundamental en la lucha frente al parto pretérmino^{2,7,29}.

Y los pilares primordiales de la prevención terciaria no son otros que el **diagnóstico precoz y correcto de la APP y el tratamiento apropiado de ésta**. Es preciso que se haga un adecuado diagnóstico diferencial entre la verdadera APP y el falso trabajo de parto e, igualmente, es necesario un manejo racional de la medicación tocolítica disponible.

1.4. DIAGNÓSTICO DE LA APP

La APP puede ser definida como aquella situación clínica que desembocará irremediablemente en un parto pretérmino, a menos que se adopten las medidas terapéuticas oportunas o en caso de que éstas fracasen.

1.4.1. DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL

Su diagnóstico se basa en la demostración, entre las semanas 22+0 y 36+6, de contracciones uterinas y modificaciones cervicales, con independencia de que se asocie o no RPMP o hemorragia genital^{2,64}.

La valoración de la dinámica uterina puede hacerse a través de medios clínicos o, mejor aún, mediante cardiotocografía externa. No existe un acuerdo unánime sobre el patrón de dinámica que define la APP, pero se tiende a aceptar que éste ha de consistir en la existencia de contracciones regulares, palpables y generalmente dolorosas, con una frecuencia igual o mayor de 4 contracciones en 20-30 minutos y con una duración igual o superior a 30 segundos⁶⁴. Las modificaciones cervicales, normalmente evaluadas mediante tacto vaginal, condicionan de un modo muy significativo el pronóstico de la APP, que es peor en caso de que exista un importante grado de dilatación y/o borramiento cervical o cuando los cambios son progresivos.

Sin embargo, esta definición clásica de la APP tiene una sensibilidad y especificidad muy bajas en la predicción del parto pretérmino, que según estos parámetros solo se producirá en el 20-30% de los casos, incluyéndose en dicha definición, por tanto, un altísimo porcentaje de falsos trabajos de parto^{2,64}.

1.4.2. MEJORAS EN LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

Con el propósito de mejorar la precisión diagnóstica del trabajo de parto pretérmino se han propuesto otros métodos, como son la evaluación de los movimientos respiratorios fetales mediante ultrasonografía y, especialmente, el estudio ecográfico transvaginal del cérvix y la determinación de FNf o IGFBP-1 en las secreciones cervicovaginales^{2,29,49,50,64}.

En el falso trabajo de parto los movimientos respiratorios fetales están conservados, pero en la verdadera APP se aprecia una abolición de los mismos, por acción inhibidora de las prostaglandinas.

El estudio del cuello uterino mediante ecografía con sonda vaginal supone un nuevo método de predicción del parto pretérmino, más preciso y objetivo que la exploración clínica y con menos limitaciones y riesgos potenciales. La ecografía cervical hace posible la valoración completa del cérvix y nos informa sobre su madurez, volumen total, presencia o no de *funneling* y longitud del canal cervical^{2,49,64}. Con respecto a este último parámetro, es de destacar que no existe consenso sobre dónde poner el límite entre la normalidad y la anormalidad, oscilando, según los diferentes autores, entre los 15 y los 30 mm^{49,55,64-68}. Ahora bien, lo más aceptado^{55,68}, y así lo recomienda la SEGO⁶⁴, es considerar que se

trata de un falso trabajo de parto cuando la longitud cervical es mayor de 30 mm y no existe *funneling*, mientras que es más probable el diagnóstico de APP si la longitud del cérvix es menor de 25 mm y se aprecia *funneling*.

Igualmente, el no detectar FNf o IGFBP-1 en el exudado cervicovaginal nos debe hacer pensar que nos encontramos ante un falso trabajo de parto y si se demuestra su presencia es posible que la dinámica se deba a una verdadera APP^{2,29,50,64,65,69,70}. La FNf⁵⁰ es una glucoproteína producida por el corion y que actúa a modo de “pegamento biológico coriodecidual”. Su presencia en las secreciones cervicovaginales, entre las semanas 20 y 37, es anormal y constituye una prueba directa de cambios patológicos en la interfase coriodecidual, con riesgo de parto pretérmino. El análisis de la muestra obtenida se puede llevar a cabo por métodos cuantitativos (técnica ELISA) o semicuantitativos (test rápido mediante inmunocromatografía con anticuerpos monoclonales). La técnica puede tener falsos positivos por infección, RPMP, sangre o en caso de relaciones sexuales o exploración vaginal en las 24-48 horas previas y falsos negativos por la utilización de lubricantes o antisépticos vaginales o por candidiasis vaginal.

Desde un punto de vista práctico, en una gestación pretérmino con dinámica uterina con las características descritas con anterioridad, el diagnóstico diferencial entre el falso trabajo de parto y la auténtica APP se basa en los siguientes puntos^{2,49,64}:

- En el **falso trabajo de parto** normalmente habrá escasas modificaciones cervicales y éstas no serán progresivas, los movimientos respiratorios fetales estarán conservados, el test de FNf o IGFBP-1 será negativo, la cervicometría será mayor de 30 mm y no se objetivará *funneling*.
- En la **verdadera APP** sí pueden apreciarse modificaciones cervicales significativas, siendo muy sugestivo de APP un borramiento igual o superior al 70%, una dilatación cervical igual o mayor de 2 cm y, sobre todo, unos cambios cervicales progresivos. Junto a ello, también orientan a su diagnóstico el cese de los movimientos respiratorios fetales, la positividad del test de FNf o IGFBP-1, la cervicometría menor de 25 mm y la presencia de *funneling*.

Aun así, se debe tener presente que, aunque estos métodos complementarios tienen un alto valor predictivo negativo en gestantes sintomáticas, su valor predictivo positivo es bajo^{2,49,50,64,65,70}, si bien parece que es

superior el de la IGFBP-1. Esto supone que sirven más para descartar que para confirmar la APP, siendo muy fiables en el diagnóstico del falso trabajo de parto. De hecho, su negatividad es un dato muy tranquilizador, de manera que con un cérvix sin acortar y/o un test de FNf o de IGFBP negativos en el 99% de los casos no se producirá el parto en la semana siguiente. Por el contrario, su positividad no es tan determinante y únicamente se desencadenará el parto en la semana posterior en el 20-30% de los casos^{2,49,50,71}.

Asimismo, también hay que resaltar que, en virtud de los datos aportados por la literatura^{2,64,72}, no parece demostrado que la capacidad diagnóstica se mejore de manera significativa asociando ecografía cervical y determinación de FNf o IGFBP-1, pudiendo ser suficiente, en relación con su menor coste económico, con el estudio ultrasonográfico del cérvix. Por tanto, el análisis bioquímico no se debería emplear de manera rutinaria⁶⁴ y únicamente estaría indicado en casos dudosos, como, por ejemplo, cuando la longitud cervical se encuentra comprendida entre 25 y 30 mm.

En resumen, el manejo diagnóstico de la APP comprende las siguientes actuaciones: anamnesis; exploración general y obstétrica (maniobras externas, comprobación de tonos fetales, especuloscopia, recogida de muestras para cultivo cervicovaginal y tacto vaginal); ecografía abdominal y vaginal; RCTG externo; y petición de analítica de sangre y orina (hemograma, bioquímica sanguínea, estudio de coagulación, proteína C reactiva, DRAS y urocultivo). En determinados casos, puede estar indicada la realización de un test de FNf o IGFBP-1 o la práctica de una amniocentesis, principalmente para estudio microbiológico del líquido amniótico.

1.5. TRATAMIENTO TOCOLÍTICO DE LA APP

Una vez establecido el diagnóstico de la APP, será preciso su tratamiento, que se fundamenta en el reposo en cama, la administración de corticoides antenatales y el empleo de fármacos tocolíticos.

Con respecto a la hidratación y a la sedación, no hay evidencias científicas que sustenten su utilidad y pueden incluso ser contraproducentes^{2,64}. La hidratación ha sido empleada durante mucho tiempo porque se pensaba que

frenaba la liberación por la neurohipófisis de vasopresina, la cual estimula sus propios receptores V_{1a} uterinos, así como los de oxitocina, que tienen una afinidad cruzada. También se creía que mejoraba el flujo uteroplacentario, proporcionando un mayor aporte de O_2 y una mayor estabilidad lisosomal. No obstante, actualmente se considera que sus efectos beneficiosos son muy dudosos y que condiciona un mayor riesgo de edema agudo de pulmón cuando se asocia a determinados tocolíticos¹. El propósito de la sedación es tratar la ansiedad materna, responsable de una mayor liberación de hormonas de estrés, pero supone un riesgo incrementado de depresión neonatal en el recién nacido pretérmino, en el que la vida media del sedante es superior a la habitual, en relación con su escasa masa corporal y su inmadurez enzimática².

1.5.1. OBJETIVOS DE LA TOCOLISIS

El **objetivo primario** de la tocolisis, y que sin duda cumple, es retrasar el parto 48 horas, lo que va a posibilitar la administración de un ciclo de corticoides y el traslado de la gestante, si ello fuera preciso, a un hospital que disponga de la correspondiente UCIN^{2,5,7,30,46,64,73}.

Pero la máxima de que los tocolíticos solamente sirven para retrasar el parto 48 horas es errónea, siendo una idea que nace de las conclusiones de un metaanálisis realizado por King et al., en el año 1988⁷⁴, que englobaba 16 ensayos clínicos en los que el único objetivo común era precisamente la evaluación de la demora del parto 48 horas; y, de hecho, determinados tocolíticos han demostrado una mayor eficacia³⁰.

Aun así, es evidente que la tocolisis no es capaz de reducir las tasas de prematuridad ni de mejorar los resultados perinatales, tal como numerosos ensayos clínicos han demostrado^{30,64,73,75-78}. Sin embargo, también se debe reseñar que no se ha efectuado ningún estudio con fármacos tocolíticos que tuviera suficiente poder estadístico como para poder haber constatado este tipo de beneficio. Además, como señala Fabre⁷⁸, todos estos ensayos clínicos presentan significativos sesgos, como son la exclusión sistemática de determinadas patologías obstétricas (RPMP, gestación múltiple, placenta previa, etc.) y la falta de un desglose de su casuística en grupos homogéneos en cuanto a edad gestacional y patología de base se refiere. Es más, de igual modo se debe

tener presente que la prematuridad inducida o provocada va en aumento, que la proporción de partos “teóricamente evitables” no supera el 20% y que la consecución de un parto a término es un parámetro muy pobre en la evaluación del éxito o el fracaso del tratamiento de la APP^{7,29,30}.

El **objetivo secundario** de la tocolisis es prolongar la gestación, para así reducir la morbilidad perinatal asociada a la prematuridad severa^{46,79-82}. Al respecto, Finström et al.⁸³ comprobaron que, entre las semanas 23 y 26, cada día que se retrasa el parto supone un incremento de la supervivencia neonatal de aproximadamente un 3%.

1.5.2. FÁRMACOS TOCOLÍTICOS

El tocolítico ideal ha de reunir las siguientes condiciones: acción inmediata, alta especificidad sobre miometrio, máxima eficacia en retrasar el parto y adecuado perfil de seguridad. No obstante, se debe admitir que, a día de hoy, no existe el preparado que agrupe todas estas características^{1,5,30,46}.

Del arsenal tocolítico de que se dispone, y en virtud de los conocimientos actuales, parece obligado excluir definitivamente al sulfato de magnesio^{1,7,30}, aunque todavía se sigue utilizando en EE UU¹. De hecho, las revisiones sistemáticas de Gyetvai et al.⁷³ y de Crowther et al.⁸⁴ han demostrado que no es un buen agente tocolítico y que, además, tiene unos muy significativos efectos adversos^{1,7,30,64,73,84,85}.

De igual manera, los donantes de óxido nítrico tampoco pueden ser considerados como uterolíticos de primera línea, ya que hay escasas evidencias sobre su seguridad y eficacia. Ésta parece que es inferior a la de otros tocolíticos⁸⁶⁻⁸⁸ o, en el mejor de los casos, similar⁸⁹. Asimismo, su perfil de seguridad es mal conocido, aunque por su efecto vasodilatador pueden provocar taquicardia, hipotensión arterial, cefalea, palpitaciones o rubor, sin que se conozcan bien sus posibles efectos sobre el flujo uteroplacentario y sobre la circulación fetal, pudiendo incluso favorecer la maduración cervical^{1,89}.

Por todo ello, los fármacos más empleados en el manejo de la APP son los betamiméticos (ritodrine), los inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina), los antagonistas del calcio (nifedipino) y los antagonistas del receptor de oxitocina (atosiban).

1.5.3. MECANISMOS DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los **betamiméticos** se lleva a cabo mediante su unión al receptor β de la célula miometrial. Esto condiciona la activación de su sistema adenil ciclasa-AMP cíclico, dando lugar a una disminución de la concentración de calcio libre intracelular y entrando la célula miometrial en reposo. En el organismo, existen receptores α , β_1 y β_2 simpaticomiméticos. El estímulo de los receptores α causa vasoconstricción, contracción de esfínteres, midriasis, relajación del músculo intestinal y contracción uterina. La respuesta al estímulo de los receptores β_1 se concreta en importantes efectos cardiacos (efecto inotrópico y cronotrópico positivo, aumento de la excitabilidad cardiaca, aumento de la velocidad de conducción cardiaca y aumento del consumo cardiaco de O_2), incremento del consumo sistémico de O_2 , relajación del músculo liso intestinal e incremento de la lipólisis y de la glucogenólisis. Las consecuencias del estímulo de los receptores β_2 son vasodilatación, broncodilatación, aumento de la glucogenólisis y relajación uterina, que es lo verdaderamente importante con respecto al tratamiento de la APP. Ahora bien, es importante destacar que no se dispone de fármacos con una acción exclusiva β_1 o β_2 , por lo que habrá que recurrir al empleo de los que tienen una actividad predominantemente β_2 . En el tratamiento de la APP, en un principio se emplearon fármacos betamiméticos con una acción predominantemente β_1 (isoxsuprine, orciprenalina, etc.), los cuales fueron desplazados por los betamiméticos con una actividad básicamente β_2 (metaproterenol, fenoterol, salbutamol, terbutalina, ritodrine, etc.). De estos últimos, los más selectivos son salbutamol y terbutalina, pero, por sus mayores efectos adversos, el betamimético más empleado para el tratamiento de la APP es ritodrine^{1,2,46,64}.

Los **inhibidores de la ciclooxigenasa** ejercen su acción bloqueando la síntesis de endoperóxidos cíclicos, precursores naturales de las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. La familia de estos fármacos es muy amplia e incluye derivados del ácido benzoico (ácido acetil salicílico, diflunisal, etc.), derivados del ácido arilpropiónico (naproxén, ibuprofén, quetoprofén, etc.), fenamatos (ácido flufenámico, ácido mefenámico, etc.) y derivados del ácido indolacético (bencidamina, indometacina, etc.). De todos ellos, el más utilizado en la APP es indometacina², si bien los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

(sulindac, nimesulide o rofecoxib) parecen tener similar eficacia y menos efectos secundarios^{2,46}.

El efecto uterolítico de los **antagonistas del calcio** se debe a que son capaces de bloquear los canales del calcio voltaje-dependientes o canales L, así como de impedir la salida del calcio desde el retículo sarcoplásmico, siendo la consecuencia final la disminución de los niveles de calcio intracelular. Además, tienen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y vasodilatador. Del conjunto de los antagonistas del calcio, los más empleados como uterolíticos han sido nicardipina, verapamil y, sobre todo, nifedipino, que es el menos cardioselectivo^{2,46,64}.

Los **antagonistas del receptor de oxitocina**, y en concreto atosiban, tienen un efecto contrapuesto al de la oxitocina. Durante el parto, tanto a término como pretérmino, hay un significativo incremento de la liberación de oxitocina y de la frecuencia de sus pulsos secretores, junto a un aumento en el número de sus receptores^{90,91}. La oxitocina, al unirse a su receptor de membrana (receptor acoplado a proteína G) de la célula miometrial, provoca una fragmentación de dicha proteína G en dos subunidades, α y $\beta\gamma$. La fracción α ejerce dos funciones: por un lado es responsable de la abertura de los canales del calcio voltaje-dependientes; y por otro, activa la fosfolipasa C, que transforma el fosfatidil inositol difosfato (PIP2) en inositol trifosfato (IP3), el cual se comporta como un segundo mensajero, siendo responsable de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. La consecuencia final de ambas acciones es un incremento de los niveles de calcio libre intracelular, con la consiguiente contracción miometrial. Por otra parte, la oxitocina también tiene receptores específicos en la decidua y membranas ovulares y su estimulación da lugar a la síntesis de prostaglandinas, responsables directas de la formación de puentes de unión intercelulares (*gap junctions*), de la aparición e incremento de receptores de oxitocina en el miometrio, de la maduración cervical y del aumento de las concentraciones de calcio libre intracelular en el miocito, por el mismo mecanismo descrito para la oxitocina.

Los fármacos antagonistas del receptor de oxitocina impiden todas estas acciones, de manera que en la célula miometrial disminuyen los niveles de calcio libre, a expensas de cerrar los canales del calcio voltaje-dependientes e impedir su liberación desde el retículo sarcoplásmico, y en decidua y membranas ovulares

bloquean la síntesis de prostaglandinas oxitocina-dependiente (Figura 8). Además, estos fármacos mantienen estables los niveles de óxido nítrico^{1,2,5,30,46,92-94}. De todos ellos, el más importante es atosiban, que, en definitiva, se comporta como un potente dosis-dependiente antagonista competitivo de la vasopresina y oxitocina^{1,7,30,46}.

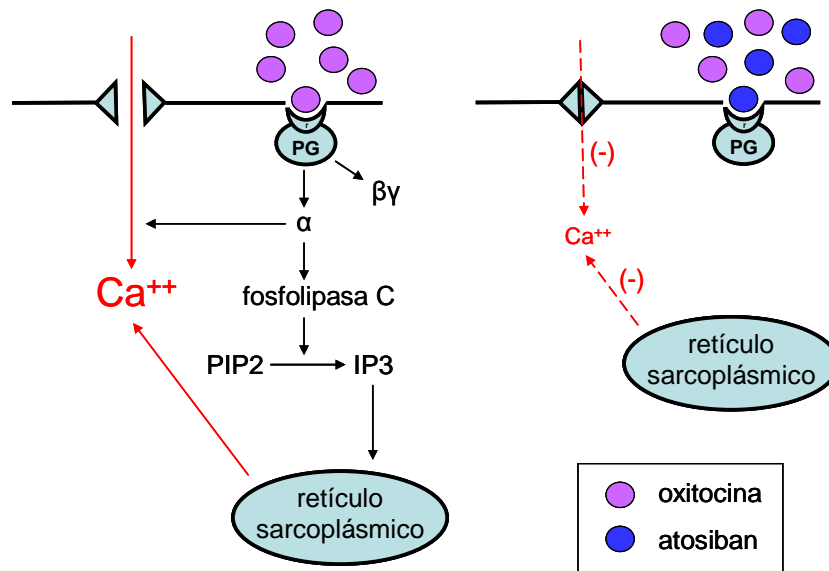


Figura 8: Mecanismos de acción de la oxitocina y atosiban (r: receptor. PG: proteína G. PIP2: fosfatidil inositol difosfato. IP3: inositol trifosfato)

1.5.4. CONDICIONANTES PARA SU ELECCIÓN

La utilización de un tocolítico u otro se ha de basar, indudablemente, en el análisis de su eficacia, seguridad, uso autorizado, comodidad y coste económico^{2,7,64,78}.

Con respecto al primer punto, hay que destacar que todos ellos poseen una **eficacia** similar. Diferentes ensayos clínicos han acreditado que la administración de indometacina, ritodrine o atosiban, al compararla con la administración de un placebo, ofrece mejores resultados en cuanto a la capacidad de retrasar el parto 48 horas e incluso 7 días, con significación estadística; no existiendo ensayos clínicos controlados que comparen nifedipino con placebo^{1,7,30,46,64,78}. Es más, en un ensayo clínico aleatorizado, llevado a cabo por Richter et al.⁹⁵, y en el que se comparó atosiban frente a placebo, se demostró que este fármaco era capaz de

frenar la dinámica y prolongar la gestación cuando se administraba entre las semanas 18 y 24.

Asimismo, varios estudios con amplias series han podido constatar una eficacia equivalente entre ritodrine e indometacina, ritodrine y nifedipino y ritodrine y atosiban, al compararlos entre sí, aunque carecemos de grandes ensayos clínicos que establezcan otras posibles comparaciones^{1,78,96-98}. Abundando en lo mismo, numerosos ensayos clínicos, si bien con pequeñas muestras, han establecido comparaciones entre ritodrine y nifedipino y han confirmado que su eficacia es similar⁹⁹⁻¹⁰⁴, aunque algunas aportaciones aisladas encuentran una superior eficacia de indometacina y de nifedipino con respecto a ritodrine¹⁰⁵. Igualmente, aún sin disponerse de un gran ensayo clínico que compare atosiban frente a nifedipino, dos ensayos aleatorizados y controlados, pero con pequeñas muestras, encuentran una eficacia similar de ambos fármacos, si bien asumiendo que la tasa de efectos adversos es mayor con nifedipino^{106,107}. Finalmente, los dos mayores estudios realizados sobre el uso de tocolíticos demuestran una mayor eficacia de atosiban, en virtud del número de gestantes que permanecen sin dar a luz ni recibir tocolisis alternativa, tanto a las 48 horas (estudio TREASURE, que compara atosiban frente a tocolisis estándar)¹⁰⁸ como a los 7 días (estudio CAP-001, que confronta atosiban y betamiméticos)¹⁰⁹, gracias esencialmente al excelente perfil de seguridad que aporta este fármaco.

En segundo lugar, si se analiza la **seguridad** de los distintos tratamientos, hay que resaltar que numerosos estudios concluyen que atosiban es, con diferencia, el fármaco tocolítico más seguro, tanto para la madre como para el feto, siendo su perfil de seguridad similar al del placebo. Atosiban prácticamente carece de efectos adversos fetales o neonatales y los efectos secundarios maternos suelen ser nulos o leves, siendo el más frecuente las náuseas^{1,2,7,30,64,108-111}.

Nifedipino también puede ser considerado, aunque con ciertas reservas, un tocolítico seguro⁶⁴. Desde hace mucho tiempo, se sabe que este antagonista del calcio puede condicionar, con cierta frecuencia, una serie de efectos adversos maternos, si bien de relativa poca importancia (rubor, taquicardia, sofocos, cefalea, náuseas, etc.). No obstante, en los últimos años y en relación con la generalización de su empleo, se le ha asociado con una serie de reacciones adversas mucho más graves, tales como edema agudo de pulmón, depresión

miocárdica, infarto de miocardio e hipotensión arterial severa. Asimismo, y aunque no hay constatación de toxicidad o teratogenia en fetos humanos, en experimentación animal se ha evidenciado que puede reducir el flujo uteroplacentario y provocar ciertas malformaciones^{1,7,30,46}.

Por el contrario, y comparándolos con atosiban y nifedipino, los betamiméticos y los inhibidores de la ciclooxygenasa carecen claramente de un adecuado perfil de seguridad y presentan unos muy significativos efectos adversos maternos, fetales y neonatales^{1,2,7,30,46,64}.

El tercer aspecto que hay que valorar a la hora de utilizar un determinado tocolítico es el que hace referencia a la **autorización sanitaria** para su empleo¹¹². Ello no es una cuestión baladí y debe destacarse que en España solo se puede prescribir un medicamento para aquellas indicaciones recogidas en su ficha técnica, siendo ilegal cualquier otro empleo. Asimismo, el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio¹¹³, regula la disponibilidad de medicamentos en tres situaciones especiales: uso compasivo de medicamentos en investigación, uso de medicamentos extranjeros y no disponibles en España por motivos de índole empresarial o de mercado y uso de medicamentos en condiciones diferentes a las recogidas en su ficha técnica (uso *off label* en la terminología inglesa).

Con respecto a esta última consideración, es muy importante resaltar que en nuestro país únicamente están autorizados para el tratamiento de la APP ritodrine y atosiban^{2,7,46,64}. En consecuencia, según la nueva normativa, la utilización de otros fármacos tocolíticos, aunque ya no se encuadra dentro del uso compasivo y, por tanto, deja de ser necesaria la correspondiente autorización por parte de la Agencia Española del Medicamento, continúa teniendo un carácter excepcional, sigue comportando la responsabilidad directa del médico prescriptor y obliga a su detallada justificación en la historia clínica, al consentimiento informado de la paciente, a la notificación de las sospechas de reacciones adversas, a respetar el protocolo asistencial del centro sanitario y las restricciones que se hayan establecido ligadas a su prescripción y/o dispensación y a cumplimentar, si lo hubiera, el pertinente formulario de solicitud de autorización^{30,78,112,113}.

En cuarto lugar, el análisis de la **comodidad** del tratamiento tocolítico se inclina, en principio, a favor de nifedipino, que se administra por vía oral y con una dosificación fija, aunque deben respetarse sus contraindicaciones y vigilarse sus posibles efectos adversos maternofetales. Indometacina se emplea por vía oral y

rectal, si bien presenta diferentes contraindicaciones y, en caso de prolongarse el tratamiento más de 72 horas, es necesario controlar el volumen de líquido amniótico y la posible constricción del *ductus* arterioso fetal. Ritodrine posee numerosos inconvenientes, como son su administración por vía intravenosa y, además, con un ritmo de perfusión variable, la necesidad de un control materno-fetal muy cuidadoso y la existencia de numerosas contraindicaciones. Atosiban, por el contrario, solo tiene la desventaja de su administración intravenosa, pero su régimen de dosificación es constante, es bien tolerado, carece de contraindicaciones específicas y no requiere una vigilancia exhaustiva⁷.

Finalmente, el quinto punto que se ha de tener presente es el **coste económico** de los diferentes tratamientos. A simple vista, atosiban es claramente más costoso que el resto de fármacos tocolíticos, pero hay que resaltar que las medidas de vigilancia y los cuidados obstétricos inherentes a estos, el manejo de sus complicaciones y sus mayores tasas de abandono en relación con sus efectos adversos van a compensar parte de dicho coste económico. De igual manera, hay que considerar que la partida económica que supone el manejo de la APP mediante atosiban es mínima si se compara con las destinadas a otras patologías obstétricas o ginecológicas u otros servicios hospitalarios. Desde luego, y destacando que carecemos de ella, solo una adecuada evaluación farmacoeconómica de los costes globales, con un correcto diseño de la relación coste-efectividad y que tenga en cuenta todas las variables involucradas, podrá aclarar si el empleo generalizado de atosiban supone un gasto innecesario o, lo que es más probable, un verdadero ahorro económico, al compensarse, con creces, su coste puntual con los costes ahorrados en virtud de su mayor eficacia y seguridad^{7,30,46,110}.

En relación con los cinco aspectos examinados, es evidente que en los momentos actuales los betamiméticos y los inhibidores de la ciclooxigenasa ya no deben ser considerados como tocolíticos de primera línea. Los betamiméticos, especialmente ritodrine, lo fueron a lo largo de los años 80 y 90 del siglo pasado, aunque ya en el año 1992 el Canadian Preterm Labor Investigators Group¹¹⁴ y Leveno y Cunningham¹¹⁵ alertaron sobre su inadecuado perfil de seguridad, lo que condicionó que se restringiera la tocolisis, en general, y que se recurriera a otros tocolíticos no autorizados y cuya seguridad no estaba bien contrastada, como es

el caso de los inhibidores de la ciclooxigenasa, que solo estarían indicados en casos excepcionales y como fármacos de tercera línea^{1,30}.

Descartados dichos fármacos, son los antagonistas del calcio y los antagonistas del receptor de oxitocina los uterolíticos más recomendables^{1,30,64}. Algunos autores y escuelas utilizan nifedipino como tocolítico de primera elección, puesto que se supone que posee una eficacia adecuada, es relativamente seguro, es cómodo de administrar y tiene un bajo coste económico^{96-98,116-118}. Sin embargo, tiene diferentes y sólidos argumentos en su contra¹¹⁹. En primer lugar, su eficacia no está bien contrastada, pues no existen ensayos clínicos controlados que comparen nifedipino con placebo o que, con una muestra adecuada, comparen atosiban con nifedipino. En segundo lugar, nifedipino está contraindicado en determinadas situaciones y puede dar lugar a graves reacciones adversas, las cuales ya han dejado de ser anecdóticas, muy en relación con su mayor utilización. En tercer lugar, si bien la vía oral aporta comodidad, entraña el riesgo de una dosificación inadecuada por olvido o absorción digestiva irregular. Y en cuarto y último lugar, hay que destacar que nifedipino no está autorizada como fármaco tocolítico en España^{1,7,26,30,46,64,77}.

En relación con las razones esgrimidas, a las que habría que sumar las ventajas inherentes a los antagonistas del receptor de oxitocina (eficacia contrastada, superior perfil de seguridad y uso autorizado, básicamente), se puede concluir que **atosiban ha de ser el fármaco tocolítico de primera elección**^{1,7,30,46} y así lo han entendido múltiples escuelas obstétricas, numerosas sociedades científicas, la Asociación Europea de Medicina Perinatal⁸⁰ y la propia SEGO, tal como consta en su Protocolo Asistencial de la APP del año 2012⁶⁴.

1.5.5. ATOSIBAN COMO TOCOLÍTICO DE PRIMERA ELECCIÓN

Atosiban es el único tocolítico que ha sido desarrollado específicamente para el tratamiento de la APP, habiendo sido aprobado por la Unión Europea en el año 2000 y estando autorizado a fecha de junio de 2007 en 67 países^{1,30,46}.

Law y du Vigneaud¹²⁰, en el año 1960, fueron los primeros en demostrar que modificando la molécula de oxitocina en posición 2 se conseguía un cierto efecto antagónico. En los años siguientes, y a través de otros cambios en dicha molécula, se fueron obteniendo diferentes y más potentes antagonistas de la

oxitocina. Finalmente, las modificaciones de la oxitocina en sus posiciones 1, 2, 4 y 8 permitió la síntesis de atosiban (Figura 9), que ha demostrado una alta afinidad por los receptores de oxitocina y vasopresina, tanto *in vivo* como *in vitro*.

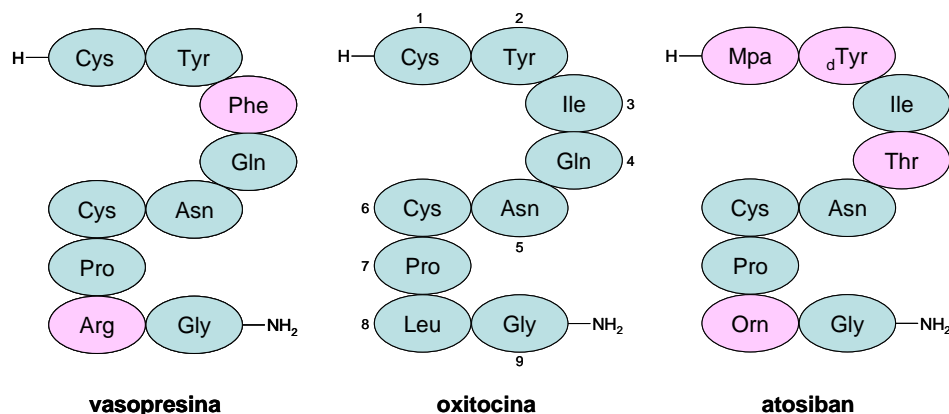


Figura 9: Moléculas de vasopresina, oxitocina y atosiban

Atosiban es un nonapéptido cíclico sintético antagonista, competitivo y no selectivo, de los receptores de oxitocina y de vasopresina (V_{1a}, V_{1b} y V₂), con una fórmula química muy parecida a la de la oxitocina (C₄₃H₆₇N₁₁O₁₂S₂) y muy soluble en agua. Debido a que estos receptores se encuentran principalmente en el útero, su acción es altamente específica de órgano, siendo su actividad sistémica muy limitada, lo que explica su superior perfil de seguridad^{1,5,7,30,46,93,121}.

Los estudios en Fase I de su farmacocinética y farmacodinámica han demostrado que la vía de administración ideal es la intravenosa^{122,123}, que su vida media es de 18±3 minutos^{123,124}, que su concentración plasmática máxima se obtiene a los 2-8 minutos de su administración intravenosa, condicionando una rápida frenación de la dinámica uterina^{123,125}, que es capaz de inhibir las contracciones uterinas de la menstruación¹²⁵⁻¹²⁷ y de la APP^{122,128}, que no tiene efectos sobre el metabolismo de los lípidos ni hidratos de carbono¹²⁹ y que su paso transplacentario es mínimo (12%) y no aumenta en los tratamientos prolongados¹³⁰.

Los tres ensayos clínicos en Fase II llevados a cabo, orientados a estudiar la eficacia, la seguridad y el régimen de dosificación más adecuado de atosiban en la APP¹³¹⁻¹³³, han evidenciado que es un agente tocolítico más efectivo que el placebo e igual de efectivo que ritodrine en la frenación de la dinámica uterina y en la prevención de recurrencias, que carece de los efectos adversos de los

betamiméticos y que la dosis más eficaz consiste en un bolo i.v. de 6,75 mg, seguido de una infusión continua de 300 µg/min.

En Fase III también existen varios estudios que analizan la eficacia y seguridad de atosiban en el manejo de la APP. Se trata de ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, doble ciego y aleatorizados. Dos de ellos son estudios controlados con placebo^{134,135} y los restantes son estudios comparativos con diferentes betamiméticos^{109,136-138}.

Con respecto a dos primeros, en el año 2000, Valenzuela et al.¹³⁴, realizan un ensayo clínico (PTL-098), que será analizado con mayor detalle en el capítulo 5, en el que comparan, una vez tratado el episodio agudo de APP con atosiban i.v., la administración de una tocolisis de mantenimiento mediante atosiban subcutáneo a dosis de 300 µg/min frente a placebo. Los autores constatan que atosiban, además de ser bien tolerado, es capaz de prolongar la quiescencia uterina, con significación estadística.

Igualmente, en el año 2000, Romero et al.¹³⁵ llevan a cabo otro ensayo clínico controlado con placebo (PTL-096), con una muestra de 501 APP y un diseño muy similar, evaluando, como variable principal, el tiempo que transcurre hasta el parto y, como variables secundarias, la proporción de gestantes que permanecen sin dar a luz ni precisar tocolisis alternativa a las 24 horas, 48 horas y 7 días y los efectos adversos materno-fetales. En este caso, los autores no encuentran diferencias significativas en la variable principal (25,6 días con atosiban frente a 21 días cuando se administró placebo), pero sí en cuanto a la capacidad de atosiban de retrasar el parto o requerir menos tocolisis alternativa a las 24 y 48 horas y a los 7 días en gestaciones de más de 28 semanas, aunque no en gestaciones por debajo de este límite. Asimismo, aprecian que el fármaco es bien tolerado, si bien no hay diferencias ni en las tasas de prematuridad ni en la morbilidad perinatal. Por último, constatan que la mortalidad perinatal es significativamente mayor en el grupo de atosiban (4,5% frente a 1,7%; $p=0,049$).

No obstante, los resultados de este ensayo clínico, y que han sido fundamentales para la no autorización de atosiban en EE UU y Japón^{1,30}, han de ser interpretados con gran cautela, ya que aunque su diseño es correcto, tiene importantes defectos en la aleatorización de las muestras, al no contemplarse la estratificación en virtud de la edad gestacional. Esto supuso la obtención de unas poblaciones no comparables y explicaría la mayor mortalidad en el grupo tratado

con atosiban. De hecho, en este grupo se incluían 25 gestaciones de menos de 26 semanas de amenorrea y solo 12 en el grupo al que se le administraba placebo y en el que, como es lógico, la mortalidad perinatal era menor, con una mortalidad neonatal precoz del 37% y del 0%, respectivamente. Además, los grupos tampoco eran homogéneos en cuanto al test de Bishop, que traducía importantes modificaciones cervicales en 18 mujeres aleatorizadas para recibir atosiban y únicamente en 4 de las que recibieron placebo, circunstancia que podría justificar la ausencia de diferencias en la variable principal analizada^{1,30}. Por otra parte, es importante resaltar que este mayor porcentaje de mortalidad perinatal observado en el grupo tratado con atosiban se ha intentado explicar por el antagonismo del fármaco con la vasopresina, que se sabe que es secretada por el feto como respuesta al estrés, teniendo funciones homeostáticas¹³⁹. Sin embargo, esta explicación no parece muy convincente si tenemos presente que los estudios de toxicidad en animales no han revelado efectos adversos significativos, que múltiples ensayos clínicos en humanos no han constatado resultados perinatales desfavorables y, asimismo, que los niveles de atosiban en plasma fetal son indetectables o insignificantes¹⁴⁰.

En cuanto a los ensayos clínicos en Fase III que analizaron atosiban frente a betamiméticos, estos establecieron comparaciones con ritodrine¹³⁶, salbutamol¹³⁷ y terbutalina¹³⁸, con 247, 240 y 244 pacientes, respectivamente, que se agruparon, en su totalidad, en el ensayo clínico denominado CAP-001¹⁰⁹, en el que participaron 79 centros de 8 países (Canadá, Israel, Australia, Francia, Reino Unido, Suecia, Dinamarca y República Checa) y 731 pacientes (360 tratadas con atosiban y 371 con betamiméticos).

En todos los estudios parciales, así como en el global, se administraron los tocolíticos del modo habitual y se evaluó, como objetivo primario, la proporción de gestantes que permanecían sin dar a luz y sin precisar tocolisis alternativa a las 48 horas y 7 días, así como los efectos adversos maternos, fetales y neonatales y, como objetivo secundario, las tasas de prematuridad y los resultados perinatales. El análisis del total de la casuística¹⁰⁹ constató que los porcentajes de mujeres que no habían dado a luz a las 48 horas y 7 días fueron similares, oscilando en torno al 90% y 80%, respectivamente. Aun así, menos mujeres precisaron tocolisis de rescate cuando fueron tratadas con atosiban (37,1% frente a 46,5%; $p=0,01$). Por ello, aunque las tasas de éxitos (definidos por la

continuación de la gestación sin necesidad de tocolisis alternativa) eran similares a las 48 horas (74,4% frente a 70,1%), sí que fueron significativamente mayores a los 7 días cuando se empleó atosiban (57,7% frente a 47,4%; $p= 0,0003$). Igualmente, cuando se excluyeron los casos que no cumplían estrictamente el protocolo de actuación (pautas de tocolisis diferentes a las del estudio, retratamientos, violaciones de protocolo, etc.) se pudo apreciar que también había diferencias estadísticamente significativas en la proporción de gestantes que permanecían sin dar a luz a los 7 días (59,6% con atosiban frente a 47,7% con betamiméticos). Con respecto a las otras variables evaluadas, no se encontraron diferencias ni en los efectos adversos fetales y neonatales ni en los resultados perinatales, si bien los efectos adversos maternos fueron mucho mayores en el grupo de mujeres tratadas con betamiméticos, siendo también superior el porcentaje de abandonos del tratamiento por esta causa, en ambos casos con diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente, entre los ensayos clínicos en Fase IV publicados en los últimos años merece destacarse el estudio TREASURE (Tractocile Efficacy Assessment Survey in Europe)¹⁰⁸. Se trata de un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y que comprende una muestra de 811 gestantes con APP reclutadas en 91 centros de 6 países europeos (Austria, Reino Unido, Alemania, Francia, Italia y España) y tratadas con atosiban o mediante tocolisis convencional. Su objetivo principal era comparar la eficacia de ambos tratamientos en cuanto a retrasar el parto 48 horas y sus objetivos secundarios eran comparar la eficacia en cuanto a retrasar el parto 7 días y evaluar el perfil de seguridad de ambas estrategias terapéuticas. Sus conclusiones finales fueron que atosiban era significativamente más eficaz que la tocolisis estándar con respecto al número de gestantes que permanecían sin dar a luz ni recibir tocolisis alternativa a las 48 horas de instaurarse el tratamiento y que su perfil de seguridad era claramente superior, con muchos menores efectos adversos maternos y fetales y una mayor aceptación.

Más recientemente, Kashanian et al.¹⁰⁶ y Al-Omari et al.¹⁰⁷ llevaron a cabo dos ensayos clínicos en Fase IV, controlados y aleatorizados, si bien con pequeñas muestras, en los que se comparaban atosiban y nifedipino y ambos concluyeron que su eficacia era similar, pero que atosiban tenía un superior perfil de seguridad.

La única comunicación claramente discrepante con respecto a la eficacia y seguridad de atosiban, dejando a un lado el ya referido ensayo clínico PTL-096 de Romero et al.¹³⁵, se concreta en la Revisión Sistemática Cochrane realizada por Papatsonis et al.¹¹⁶, en el año 2005. En esta revisión, que incluía 6 ensayos clínicos y 1.695 gestantes, los autores evaluaron los efectos de atosiban comparado con placebo y otros agentes tocolíticos, concluyendo que la eficacia de atosiban era menor, que sus resultados perinatales eran peores y que los efectos adversos maternos eran muy significativos, aunque menores que con betamiméticos. Ahora bien, esta revisión sistemática ha sido mundialmente muy criticada, en relación con sus importantes defectos metodológicos, la valoración de resultados fuera de su contexto original y el subjetivismo en la inclusión de los estudios, así como en su interpretación; no estando, en definitiva, a la altura de otras Revisiones Sistemáticas Cochrane^{1,30,141}.

En resumen, los diferentes ensayos clínicos en Fases II, III y IV, junto a los resultados obtenidos desde la generalización de su empleo como fármaco tocolítico, demuestran, con una alta evidencia científica, que atosiban es más eficaz que el placebo y tanto o más eficaz que la tocolisis convencional. Asimismo, los citados estudios acreditan que su tolerancia y perfil de seguridad son muy superiores a los observados en el resto de preparados empleados en la frenación de la dinámica uterina.

Atosiban (Tractocile®) se presenta en una concentración de 7,5 mg/ml y se administra por vía intravenosa y en tres etapas sucesivas^{7,46}:

- Etapa 1: Dosis inicial en embolada de 6,75 mg (0,9 ml de solución), a administrar en 1 minuto.
- Etapa 2: Infusión continua de carga, durante 3 horas, a un ritmo de perfusión de 300 µg/min (24 ml/h).
- Etapa 3: Infusión de mantenimiento, durante 45 horas como máximo, a un ritmo de perfusión de 100 µg/min (8 ml/h).

La duración máxima del ciclo terapéutico es de 48 horas y su ficha técnica recomienda la administración de un máximo de 4 ciclos. Y éste es, en definitiva, el tratamiento habitual de la APP en los momentos actuales, aunque cabe la posibilidad de recurrir a la tocolisis de mantenimiento, muy utilizada hace años, si bien en desuso por sus muy escasos o nulos resultados.

1.6. TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

La tocolisis de mantenimiento se puede definir como la continuación de ésta una vez que ha finalizado el tratamiento de choque de la fase aguda de la APP. Su propósito es múltiple: reducir la frecuencia de la recurrencias, prolongar la gestación, mejorar los resultados perinatales y, por último, rebajar los costes derivados de la prematuridad^{7,76,77,142}.

Por todo ello, la tocolisis de mantenimiento parece una estrategia lógica. No obstante, se puede adelantar que no existen claras evidencias científicas de que esta terapia sea realmente eficaz. Por este motivo, y después de haberse utilizado de manera casi sistemática durante muchos años, la tocolisis de mantenimiento se ha ido abandonando progresivamente. En nuestro entorno, esto guarda relación directa con los escasos o nulos resultados que aportaba la terapia de mantenimiento mediante betamiméticos orales, especialmente ritodrine, en muchos casos utilizados en dosis subterapéuticas y en tratamientos domiciliarios¹⁴³⁻¹⁴⁹. Es más, en los últimos años, diferentes metaanálisis^{143,150}, revisiones sistemáticas^{6,151} y ensayos clínicos^{142,152,153} han evaluado la eficacia y seguridad de la tocolisis de mantenimiento, concluyendo que, en términos generales, su utilidad es muy dudosa, de manera que su empleo rutinario no está justificado.

Sin embargo, **aunque la medicina basada en la evidencia cuestiona la tocolisis de mantenimiento, existen diferentes argumentos a su favor**, que serán analizados con detalle en el capítulo 5, y aportaciones aisladas de algunos autores han constatado que la tocolisis de mantenimiento con atosiban es capaz de prolongar la quiescencia uterina¹³⁴ o que la administración continuada de nifedipino consigue prolongar de un modo significativo el tiempo de gestación¹⁵⁴.

En esta encrucijada, hoy asistimos a un cierto resurgimiento de esta estrategia terapéutica, en especial desde la incorporación de atosiban al arsenal terapéutico tocolítico de que disponemos. De hecho, atosiban se ha revelado como el uterolítico de mantenimiento más recomendable, sobre todo en virtud de los esperanzadores resultados del citado ensayo clínico de Valenzuela et al.¹³⁴, a lo que habría que añadir su adecuado perfil de seguridad materno-fetal, su ausencia de contraindicaciones, su uso autorizado y el hecho de que

normalmente será el mismo fármaco que se empleó para la tocolisis de choque. Sus principales inconvenientes son la necesidad de su administración parenteral y su elevado coste económico. A pesar de ello, la tocolisis de mantenimiento con atosiban ha ido adquiriendo un creciente protagonismo a lo largo de los últimos años, y numerosas aportaciones aisladas y de muy diferentes autores, si bien con series pequeñas y sin grupo control, defienden que esta estrategia terapéutica es eficaz en cuanto a prolongar la duración de la gestación, siendo, además, muy bien tolerada⁷.

Obviamente, son necesarios estudios futuros, amplios y bien diseñados, que puedan determinar la eficacia real de la tocolisis de mantenimiento con atosiban, así como los criterios de selección, las indicaciones concretas, la dosis farmacológica óptima y la duración más adecuada de esta terapia^{7,76,77,143,147}. Mientras tanto, el debate sobre su eficacia y seguridad, así como sobre su posible validez en determinadas circunstancias, permanecerá abierto.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Tal como ha sido destacado en el capítulo anterior, **el parto pretérmino continúa siendo un problema de primera magnitud y un auténtico reto para la medicina perinatal actual**. Y esto es así por muy diferentes motivos.

En primer lugar, porque aún no conocemos bien los mecanismos etiopatogénicos íntimos involucrados en el desencadenamiento del parto pretérmino y, por tanto, no estamos en condiciones de realizar un adecuado tratamiento etiológico de éste^{7,28}.

En segundo lugar, porque su prevalencia, a pesar de las numerosas medidas preventivas puestas en marcha en los últimos años, permanece estable y en unas tasas muy altas. En nuestro entorno, los porcentajes de prematuridad y bajo peso ya alcanzan o sobrepasan el 10% de todos los partos, e incluso tienden a ir en aumento, sobre todo a expensas de la prematuridad extrema. De hecho, aproximadamente el 25% de los partos pretérmino se producen por debajo de la semana 33 y el 6% no alcanzan la semana 28, lo que supone que en España cada año nacen entre 3.000 y 4.000 niños por debajo de este límite^{6,7,24-26}.

En tercer lugar, porque la prematuridad no es únicamente un problema cuantitativo, sino también cualitativo, de manera que la prematuridad determina una morbilidad perinatal muy elevada. La prematuridad es, junto a las anomalías congénitas, la causa principal de mortalidad perinatal y es responsable de alrededor de nueve millones de muertes anuales en el mundo. Además, los recién nacidos prematuros que sobreviven han de soportar una morbilidad muy significativa, en forma de patologías a corto plazo (SDR, HIV, EN, etc.) y secuelas a largo plazo (déficits cognitivos y sensoriales, parálisis cerebral, displasia broncopulmonar, malabsorción intestinal, etc.), siendo especialmente graves y frecuentes en la prematuridad severa; subgrupo de prematuridad en el que, por otra parte, en las tres últimas décadas se ha conseguido mejorar la supervivencia, pero no de manera paralela la morbilidad, que permanece en tasas irreducibles^{7,28,31,34,36,38}.

Y en cuarto lugar, porque el parto pretérmino conlleva unos costes económicos, sociales y familiares altísimos y que tienden a ir en aumento. A título de ejemplo, merece destacarse que el gasto hospitalario que condiciona un parto pretérmino de 29 semanas es 100 veces mayor del que se deriva de un parto a término, y que los costes económicos a largo plazo, hasta los 18 años de edad,

son cuatro veces superiores en el gran pretérmino que en el recién nacido a término^{45,110,155,156}.

Estos hechos justifican sobradamente todos nuestros esfuerzos orientados a prevenir la prematuridad. En este sentido, es importante resaltar que hasta un pequeño retraso de un parto pretérmino tiene unas consecuencias económicas y médicas espectaculares e inversamente proporcionales a la edad gestacional. Así, cada gramo de peso fetal que se gana frenándose un parto antes del término de la gestación supone un ahorro en el coste hospitalario de unos 20 euros⁴⁵, y demorar todos los partos pretérmino una semana conllevaría una reducción del 33% en su factura económica¹⁵⁶. Pero si los beneficios económicos son muy significativos, todavía lo son más los médicos, y en particular en el caso de la gran prematuridad. Al respecto, es relevante el estudio de Finström et al.⁸³, quienes comprobaron que, entre las semanas 23 y 26, cada día que se retrasa el parto condiciona un incremento de la supervivencia neonatal de aproximadamente un 3%. De igual modo, es vital sobrepasar, como mínimo, la barrera de la semana 26, tal como se deduce del estudio EPICure 1³⁴, que ha demostrado que los porcentajes de niños supervivientes sin morbilidad significativa a los 6 años de edad, sobre el total de los que nacen vivos por debajo de la semana 26, son extremadamente bajos (0%, 1,2%, 2,6% y 8,3% para los nacidos en las semanas 22, 23, 24 y 25, respectivamente).

En este escenario, hemos de admitir que **la prevención terciaria es el pilar fundamental en la lucha frente al parto pretérmino.** Prevención terciaria que se basa en un diagnóstico precoz y correcto de la APP y en un tratamiento adecuado de ésta. A día de hoy, el tratamiento convencional de la APP suele llevarse a cabo preferentemente mediante una tocolisis de choque con atosiban, mientras que el resto de fármacos uterolíticos se emplean con mucha menor frecuencia y más bien en el contexto de una terapia de rescate. De igual manera, el esfuerzo terapéutico se reduce al empleo de un máximo de cuatro ciclos de 48 horas de atosiban y solo excepcionalmente se sobrepasan estos límites.

Y esto es así porque los conocimientos actuales sobre el tema desaconsejan la tocolisis de mantenimiento; estrategia terapéutica muy utilizada en años

anteriores pero que progresivamente se ha ido abandonando, como así lo recomiendan, entre otras organizaciones, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Asociación Europea de Medicina Perinatal y la propia SEGO^{6,64,76,80,157}. Sin embargo, **aunque la medicina basada en la evidencia ciertamente cuestiona la tocolisis de mantenimiento, existen una serie de argumentos a su favor**, en especial desde la relativa reciente incorporación de atosiban al arsenal terapéutico tocolítico de que disponemos.

Al hilo de lo anterior, el intento de encontrar respuestas a algunos de los interrogantes inherentes a la tocolisis de mantenimiento es lo que nos ha llevado a la realización del presente estudio, en el que se plantean las siguientes hipótesis:

1. Hipótesis conceptual

El parto pretérmino continúa siendo en la actualidad la patología obstétrica más prevalente. Sus consecuencias, en cuanto a mortalidad y morbilidad perinatal se refiere, no son nada desdeñables. El tratamiento tocolítico, preferentemente con atosiban, constituye la base fundamental sobre el que descansa su prevención.

Dado que este fármaco no presenta muchos de los inconvenientes propios de otros tocolíticos y tiene una eficacia similar, es razonable pensar que podría ser utilizado en tratamientos de más larga duración (tocolisis de mantenimiento), aportando mayores beneficios de los que se obtienen mediante la tocolisis convencional (tocolisis de choque) y, en definitiva, abriendo una nueva perspectiva en el manejo de la APP.

2. Hipótesis operativa

La tocolisis de mantenimiento con atosiban, una vez finalizado el tratamiento de choque de la APP, constituye una estrategia terapéutica alternativa a la tocolisis convencional, en especial en aquellos casos con un mal pronóstico de frenación.

Su adecuado perfil de seguridad y su contrastada eficacia, nos van a permitir conseguir una mayor prolongación de la gestación y, por ende, una reducción

significativa de los efectos perinatales adversos que se asocian habitualmente a la prematuridad.

En consecuencia, y con el propósito de demostrar que la tocolisis de mantenimiento con atosiban supera en eficacia y seguridad a la tocolisis convencional, el estudio que hemos llevado a cabo pretende alcanzar los siguientes **objetivos**:

1. Determinar las indicaciones y contraindicaciones, así como la duración más adecuada de la tocolisis de mantenimiento.
2. Evaluar si la tocolisis de mantenimiento con atosiban es capaz de prolongar la gestación de manera significativa.
3. Analizar si esta estrategia terapéutica, al compararla con el empleo exclusivo de una tocolisis de choque intensiva, reduce la morbilidad perinatal.
4. Estimar el grado de eficacia de ambas terapias tocolíticas en las gestaciones simples y múltiples.
5. Determinar si la tocolisis prolongada con atosiban presenta una adecuada tolerancia materna y fetal.
6. Valorar las indicaciones, así como la eficacia y seguridad de la amniocentesis para estudio microbiológico del líquido amniótico en las embarazadas candidatas a esta terapia, tanto en la gestación única como en el embarazo múltiple.
7. Comparar los costes económicos a corto plazo de ambas pautas de tratamiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Los objetivos marcados se pretenden alcanzar mediante un estudio experimental, longitudinal y analítico, en el que se comparan dos estrategias terapéuticas seguidas en la APP recurrente y/o refractaria al tratamiento tocolítico:

- La **primera estrategia terapéutica** es la que se sigue habitualmente en el centro en el que se ha realizado el estudio, una vez que fue aprobado atosiban como tocolítico de primera elección en el año 2003. Dicho tratamiento consiste en una tocolisis de choque intensiva, básicamente con atosiban, aunque en determinados casos se emplean otros uterolíticos de rescate, tales como ritodrine, nifedipino o indometacina, no utilizándose en ningún caso tocolisis de mantenimiento. Las pacientes que recibieron este tratamiento constituyen el **grupo control (n: 33)**.
- La **segunda estrategia terapéutica** supone un significativo cambio de actitud, y consiste en la administración de una tocolisis de choque más restrictiva, pero asociando a continuación tocolisis de mantenimiento sistemática, utilizándose en ambos casos únicamente atosiban como fármaco tocolítico. Las gestantes que fueron tratadas de este modo conforman el **grupo de estudio (n: 33)**.

El estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario La Paz de Madrid entre los años 2009 y 2012 y todos los partos se produjeron en él, excepto en dos casos del grupo control y en un caso del grupo de estudio.

3.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS

Los 33 casos del grupo control se recogieron retrospectivamente, entre enero de 2004 y febrero de 2009. La muestra está constituida por gestantes con APP que precisaron tocolisis de choque intensiva, que fue definida por la necesidad de recibir cuatro o más ciclos de tocolisis, con al menos dos ciclos de atosiban.

Las 33 pacientes del grupo de estudio fueron reclutadas con carácter prospectivo, entre marzo de 2009 y febrero de 2012. Esta muestra está

conformada por las gestantes cuya APP recurrente y/o refractaria al tratamiento tocolítico era manejada mediante una tocolisis de choque más restrictiva, pero con tocolisis de mantenimiento ulterior, empleándose en ambos casos solamente atosiban.

Se desestimó el recurrir a un reclutamiento también prospectivo de las pacientes que conforman el grupo control en virtud del largo periodo de tiempo que hubiera sido necesario para alcanzar dicho objetivo.

Por otra parte, el tamaño de la muestra del grupo control condicionó sobremanera el del grupo de estudio, ya que en nuestro hospital, desde que se introdujo atosiban como fármaco tocolítico hasta el momento de plantearse este estudio, solo se recogieron 33 APP que cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos para formar parte de dicho grupo control, sin olvidar los presumibles altos costes económicos inherentes a la tocolisis de mantenimiento, así como sus posibles efectos adversos. Aun así, el tamaño de nuestra muestra (66 casos) es muy similar al observado en los estudios sobre tocolisis de mantenimiento con nifedipino publicados por Carr et al.¹⁵², Sayin et al.¹⁵⁴ y Lyell et al.¹⁴² y en los que se incluyeron 74, 73 y 71 casos, respectivamente.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APP

La APP se definía, en virtud de los criterios diagnósticos utilizados en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario La Paz, por la presencia de contracciones uterinas y modificaciones cervicales. El patrón de dinámica uterina sugestivo de APP consistía en la existencia de contracciones regulares, palpables y generalmente dolorosas, y que mediante cardiotocografía externa mostraban una frecuencia igual o mayor de 4 contracciones en 30 minutos y una duración igual o superior a 30 segundos. Junto a este patrón de dinámica uterina, era sugestivo de APP un borramiento cervical igual o superior al 50%, una dilatación cervical igual o mayor de 2 cm y, sobre todo, unos cambios cervicales progresivos.

En todas las pacientes englobadas en el estudio se realizó examen ecográfico transvaginal del cérvix, empleándose para ello los ecógrafos modelos

General Electric Voluson 730 Pro[®] y General Electric Voluson E6[®] con sonda transvaginal de 7-9 MHz. Se consideró que la valoración cervical apuntaba a un falso trabajo de parto cuando la longitud cervical era mayor de 30 mm y no existía *funneling*; mientras que era más probable el diagnóstico de APP si la longitud del cérvix era menor de 25 mm y se apreciaba *funneling* (Figura 10). En algunos casos también se evaluó la presencia o no de IGFBP-1 en las secreciones cervicovaginales (Actim PARTUS[®]), siendo siempre positiva.

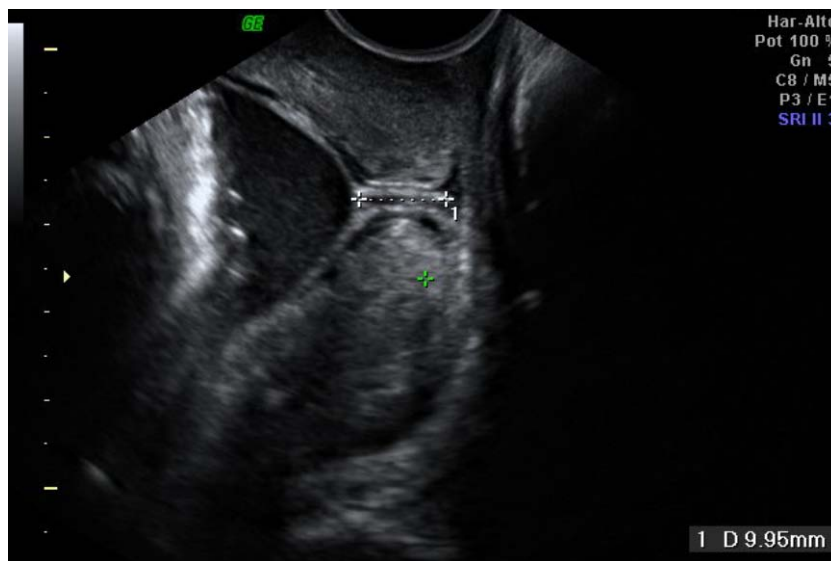


Figura 10: Estudio ecográfico cervical (medición de la longitud cervical)

De todos modos, es importante destacar que la historia natural de todos los casos incluidos en los grupos control y de estudio (características de la dinámica, modificaciones cervicales iniciales y progresivas, recurrencia de la dinámica, refractariedad al tratamiento, presencia de factores de riesgo, etc.) nos hace pensar que todos ellos, incluidos los más dudosos, eran verdaderas APP y no falsos trabajos de parto.

3.2.2. PROTOCOLO DE TOCOLISIS DE CHOQUE

En el grupo control, la tocolisis de choque se fundamentaba en el empleo básicamente de atosiban, aunque en determinados casos se recurrió a la administración de otros uterolíticos de rescate, como ritodrine, nifedipino o indometacina. Por el contrario, el tratamiento de choque utilizado en el grupo de estudio consistía exclusivamente en el empleo de atosiban.

Los diferentes tocolíticos se utilizaron respetándose los regímenes vigentes en el centro en el que se ha realizado el estudio y que son los siguientes:

- **Atosiban** se administraba por vía i.v. y en tres etapas sucesivas. En una primera etapa se empleaba una dosis inicial de 6,75 mg y que se suministraba en un minuto. En una segunda etapa se utilizaba una infusión continua, durante tres horas, a un ritmo de perfusión de 300µg/min (24 ml/h). Y en una tercera etapa se empleaba una infusión de mantenimiento, durante 45 horas como máximo, a un ritmo de perfusión de 100µg/min (8 ml/h). En términos generales, los ciclos de atosiban solían durar las 48 horas recomendadas como el tiempo máximo para los mismos.
- **Ritodrine** se suministraba por vía i.v., diluyendo una ampolla de 50 mg en 500 cc de suero glucosado al 5%. El ritmo de perfusión inicial era de 10 gotas/min (0,05 mg/min) y se iba aumentando 10 gotas/min cada 10 min hasta la frenación de la dinámica o la aparición de efectos adversos. Una vez conseguida la quiescencia uterina, se procuraba disminuir el ritmo de perfusión cada 30 min hasta alcanzarse la dosis efectiva mínima. La duración del ciclo de ritodrine era de 12 horas.
- **Nifedipino** se administraba por vía oral. La dosis inicial era de 20 mg y si persistían las contracciones uterinas se podía utilizar una o dos nuevas dosis de 10 mg/20-30 min. El tratamiento ulterior, una vez frenada la dinámica, consistía en la administración de 20 mg/6h durante 24 horas, y posteriormente 20 mg/8h, hasta completarse un ciclo de tres o cuatro días.
- **Indometacina** se empleaba inicialmente por vía rectal, siendo la dosis de ataque de 100 mg, pudiéndose repetir a las dos horas en caso de necesidad. La pauta de continuación consistía en la administración por vía oral de 25 mg/6h, con una duración del ciclo de tres días.

3.2.3. PROTOCOLO DE TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

Los casos incluidos en el grupo de estudio eran APP recurrentes y/o refractarias a la tocolisis de choque habitual, y en las que al iniciarse la tocolisis de mantenimiento no se sobrepasaba la semana 32+0, soliendo asociarse una serie de factores desfavorables, tales como modificaciones cervicales significativas, prolapso de la bolsa amniótica, RPMP o sobredistensión uterina

(Figura 11). Igualmente, era preciso que se cumplieran los criterios de inclusión y exclusión que posteriormente serán descritos.

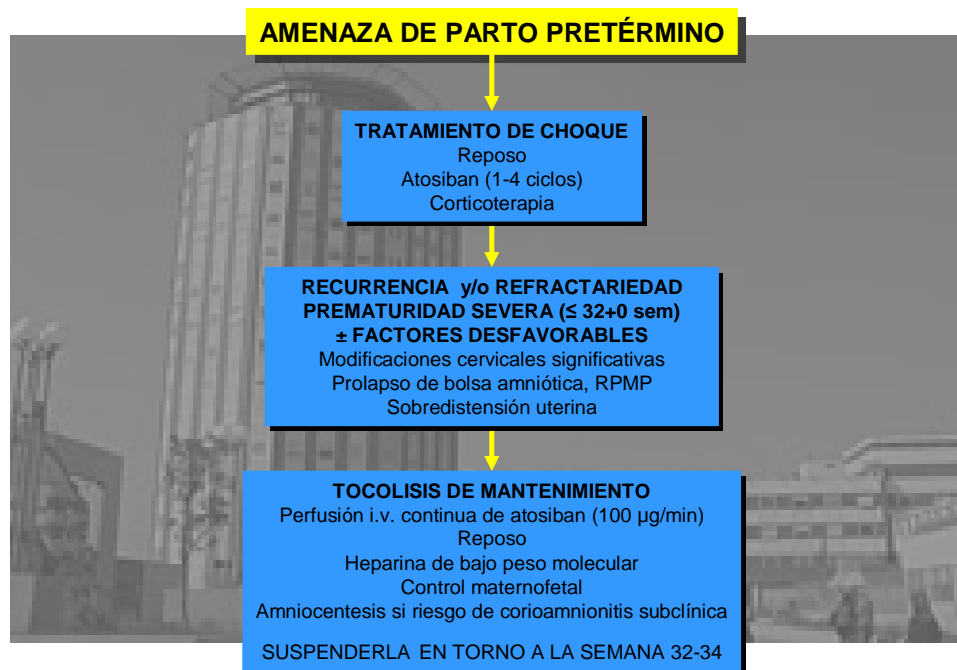


Figura 11: Protocolo de tocolisis de mantenimiento

La tocolisis de mantenimiento se realizó en todos los casos con atosiban i.v. y a un ritmo de perfusión de 100 µg/min (8 ml/h). El tratamiento se procuró prolongar hasta la semana 32-34. No obstante, en determinadas pacientes la tocolisis de mantenimiento se retiró antes de la semana 32, en virtud de la existencia de un buen pronóstico de frenación.

Este tratamiento se complementaba con el reposo en cama -permitiéndose la movilización de las pacientes para su alimentación y aseo personal-, la administración profiláctica de HBPM (20-40 mg cada 24 horas de enoxaparina sódica) y la vigilancia periódica de parámetros analíticos (hemograma, bioquímica sanguínea, estudio de coagulación, VSG, PCR, procalcitonina y DRAS) y del crecimiento y bienestar fetales (RCTG y estudios ecográficos, incluyendo fluxometría Doppler y cervicometría). Los RCTG se llevaron a cabo con diferentes modelos de cardiotocógrafos (Philips 50A[®], Philips 50XM[®], Hewlett Packard 50IP[®], Hewlett Packard M1350A[®] y Hewlett Packard M1353A[®]). Los estudios ecográficos se realizaron con los ecógrafos modelos General Electric Voluson 730 Pro[®] y General Electric Voluson E6[®] con sonda abdominal de 3'5-5 MHz y

transvaginal de 7-9 MHz. Asimismo, en las mujeres en las que era preciso, en relación con su edad gestacional o su patología de base, se llevaron a cabo determinadas pruebas diagnósticas (test de O'Sullivan, sobrecarga oral de glucosa, serologías, urocultivo, cultivo rectovaginal, etc.).

De igual manera, el protocolo de actuación incluía la realización de amniocentesis, para estudio microbiológico, en las situaciones clínicas que entrañaban un alto riesgo de corioamnionitis subclínica subyacente, siendo contempladas como tales las que ya han sido descritas en el capítulo 1. La gestación triple se consideró una contraindicación para su realización y en la gestación gemelar se practicó amniocentesis solo de la primera bolsa amniótica.

Las amniocentesis fueron realizadas en el Servicio de Fisiopatología Fetal del Hospital Universitario La Paz y bajo control ecográfico, utilizándose los modelos anteriormente referidos. Cada examen fue interpretado en tiempo real y documentado en fotografías que se guardaron en formato digital.

La técnica de la amniocentesis para estudio microbiológico fue similar a la que se sigue en nuestro centro en caso de estudio genético, y consistía básicamente en la aplicación de un antiséptico local (clorhexidina al 1%), preparación de un campo estéril, utilización de guantes estériles por parte del operador y obtención de la muestra de líquido amniótico mediante aguja estéril de punción (Figuras 12 y 13).



Figura 12: Técnica de la amniocentesis (I)



Figura 13: Técnica de la amniocentesis (II)
(la flecha señala la aguja de punción)

Para el análisis microbiológico completo eran necesarios 18 ml de líquido amniótico, los cuales se distribuían del siguiente modo (Figura 14):

- 1) 6 ml, repartidos en dos tubos de 3 ml, eran enviados al Laboratorio de Urgencias para la determinación de glucosa (valor normal >10 mg/dl) y leucocitos (valor normal <50 leucos/mm³). Los resultados estaban disponibles en 60-90 minutos, y se consideró que la presencia de unos valores patológicos de ambos parámetros (glucosa ≤ 10 mg/dl y leucocitos ≥ 50 leucos/mm³) eran altamente sugestivos de corioamnionitis subclínica. Por el contrario, la alteración aislada de una de las dos cuantificaciones solo nos proporcionaba un diagnóstico de sospecha. De todos modos, el diagnóstico de certeza únicamente se alcanzaba mediante el estudio microbiológico.
- 2) 6 ml se remitían a la sección de “exudados” del Laboratorio de Microbiología para tinción de Gram y cultivo de gérmenes aerobios, anaerobios y hongos. La tinción de Gram hacía posible el examen directo de gérmenes Gram (+) y su resultado se obtenía en un tiempo máximo de dos horas. Además, la muestra, una vez centrifugada y tras desecharse el sobrenadante, se sembraba en cuatro medios de cultivo diferentes (agar sangre, agar chocolate, agar sangre enriquecido y medio líquido). Estos cultivos eran evaluados cada 24 horas y únicamente eran interpretados como negativos cuando se evidenciaba ausencia de crecimiento bacteriano a los siete días. El diagnóstico de

corioamnionitis subclínica se basaba en la demostración de gérmenes mediante la tinción de Gram o en la comprobación de crecimiento de microorganismos en los cultivos, en cuyo caso se llevaba a cabo la identificación del germen responsable y se realizaba antibiograma.

- 3) 2 ml eran enviados a la sección de “biología molecular” del Laboratorio de Microbiología para la detección de gérmenes mediante técnicas de PCR, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo y permitiendo su amplificación, lo que posibilita una más fácil y segura identificación de los diferentes microorganismos. En este estudio se utilizaron dos técnicas diferentes de PCR:

- PCR 16S: PCR universal destinada a la detección y amplificación de ADN bacteriano de cualquier germen procariota. Cuando esta PCR 16S fue positiva, se procedía a la pirosecuenciación del material genético detectado con el fin de tipificar el germen responsable.
- PCR específica para *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*, siendo imposible diferenciarlos, debido a la similitud entre el material genético de ambos microorganismos.

Los resultados de estas técnicas estaban disponibles en 5-24 horas y si eran positivos se llegaba a un diagnóstico de certeza de corioamnionitis subclínica.

- 4) 2 ml se mandaban a la sección de “infecciones de transmisión sexual” del Laboratorio de Microbiología para la detección de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis*. Con respecto a la identificación de los dos primeros microorganismos, la muestra era centrifugada y el sedimento se inoculaba en un medio de transporte, para, a continuación, ser trasvasado al medio de crecimiento Mycofast Evolution 2. Además de la identificación, este medio permite un recuento de los gérmenes, y detecta la sensibilidad o resistencia a roxitromicina, doxiciclina, y ofloxacino. Los resultados tardaban en torno a las 48 horas y en caso de ser positivos se hacía el diagnóstico de infección amniótica subclínica.
- 5) Por último, 2 ml eran destinados a la sección de “virología” del Laboratorio de Microbiología para la identificación de determinados virus en el líquido amniótico. Esto se hacía mediante técnicas de PCR y los virus que se buscaban eran los del grupo herpes (herpes virus simple tipo 1, herpes virus

simple tipo 2, virus varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes virus tipo 6), enterovirus (poliovirus, virus Cocksackie A, virus Cocksackie B, virus Echo y otros enterovirus) y adenovirus. La detección de virus en líquido amniótico se demoraba unos 2-3 días para herpesvirus y entre 6-7 días para enterovirus y adenovirus.



Figura 14: Distribución del líquido amniótico obtenido

3.2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL GRUPO CONTROL

Criterios de inclusión

- Primer episodio de la APP a una edad gestacional comprendida entre 22+0 y 32+0 semanas.
- Administración de una tocolisis de choque intensiva, definida por la necesidad de recibir cuatro o más ciclos de tocolisis, con al menos dos ciclos de atosiban.
- Ausencia de contraindicaciones maternas (eclampsia o preeclampsia grave, metrorragia severa, corioamnionitis u otras patologías graves) o fetales (feto muerto, malformación incompatible con la vida, RPBF, etc.) para la continuación de la gestación.

Criterios de exclusión

- Primer episodio de la APP a una edad gestacional inferior a 22+0 semanas o superior a 32+0 semanas.
- Tocolisis de choque consistente en menos de cuatro ciclos y/o menos de dos ciclos de atosiban.
- Presencia de contraindicaciones maternas o fetales para la continuación de la gestación.

3.2.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL GRUPO DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Consentimiento Informado.
- Primer episodio de la APP a una edad gestacional igual o superior a 22+0 semanas.
- APP recurrente y/o refractaria al tratamiento tocolítico de choque.
- Edad gestacional igual o inferior a 32+0 semanas en el momento de iniciarse la tocolisis de mantenimiento.
- Ausencia de contraindicaciones maternas (eclampsia o preeclampsia grave, metrorragia severa, corioamnionitis u otras patologías graves) o fetales (feto muerto, malformación incompatible con la vida, RPBF, etc.) para la continuación de la gestación.
- En caso de haberse realizado, amniocentesis con estudio microbiológico (-).

Criterios de exclusión

- Primer episodio de la APP a una edad gestacional inferior a 22+0 semanas.
- Adecuada respuesta a la tocolisis de choque, que haría innecesaria la tocolisis de mantenimiento.
- Edad gestacional superior a 32+0 semanas en el momento de iniciarse la tocolisis de mantenimiento.
- Presencia de contraindicaciones maternas o fetales para la continuación de la gestación.
- En caso de haberse realizado, amniocentesis con estudio microbiológico (+).

3.2.6. VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables estudiadas en ambos grupos, con la excepción de las referentes a la tocolisis de mantenimiento y que solo se analizaron en el grupo de estudio, fueron las siguientes:

Variables generales

- Edad materna.
- Paridad (primiparidad, multiparidad).

- Tipo de gestación (única, gemelar, triple).

Variables relativas a la APP y a su tratamiento de choque

- Edad gestacional al inicio de la APP.
- Test de Bishop al inicio de la APP.
- Longitud cervical al inicio de la APP.
- Factores desfavorables asociados a la APP (gestación múltiple, prolapso de bolsa amniótica, polihidramnios, metrorragia, RPMP, malformación uterina, conización cervical, etc.).
- Tratamiento de choque de la APP (fármacos tocolíticos empleados y número de ciclos).
- Duración de la tocolisis de choque.
- Test de Bishop al finalizar la tocolisis de choque.
- Días transcurridos desde el final del tratamiento de choque hasta el parto.
- Tolerancia maternofoetal.
- Otros tratamientos asociados (corticoides, HBPM, antibióticos, etc.).

Variables relativas al tratamiento de mantenimiento (grupo de estudio)

- Edad gestacional al inicio de la tocolisis de mantenimiento.
- Edad gestacional al finalizar la tocolisis de mantenimiento.
- Test de Bishop al finalizar la tocolisis de mantenimiento.
- Duración de la tocolisis de mantenimiento.
- Días transcurridos desde el final de la tocolisis de mantenimiento hasta el parto.
- Tolerancia maternofoetal.
- Amniocentesis para estudio microbiológico.
- Otros tratamientos asociados (corticoides, HBPM, antibióticos, etc.).

Calificación del tratamiento tocolítico

- Éxito: cuando no se desencadenaba el parto durante el tratamiento tocolítico.

- Fracaso: cuando, a pesar del tratamiento tocolítico, se desencadenaba el parto.
- Finalización forzada: cuando se tenía que interrumpir la gestación por causas ajenas al tratamiento tocolítico.

Variables relativas al parto

- Edad gestacional en el momento del parto.
- Peso al nacimiento.
- Vía del parto.
- Estudio anatomopatológico de la placenta y anejos ovulares.

Evaluación de la eficacia del tratamiento tocolítico

- Días transcurridos desde el inicio de la APP hasta el parto.
- Índice de Richter¹⁵⁸.

$$\text{Í. Richter: } \frac{\text{días ganados desde inicio APP hasta el parto}}{\text{edad gestacional al inicio de la APP}} \times 100$$

Variables neonatales

- Test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida (Tabla 1).

Parámetros / Puntuación	0 puntos	1 punto	2 puntos
Frecuencia cardíaca	ausente	< 100 lat / min	> 100 lat / min
Frecuencia respiratoria	apnea	irregular, lenta	regular, eficiente
Coloración	cianosis general	cianosis distal	sonrosado
Respuesta a sonda	ausente	mueca	tos, estornudo
Tono muscular	hipotonía	alguna flexión	movimientos activos

Tabla 1: Test de Apgar

- pH en arteria umbilical.
- Tipo de reanimación (Tabla 2).

Reanimación tipo I	aspiración de secreciones
Reanimación tipo II	oxígeno con mascarilla
Reanimación tipo III	ventilación con presión positiva
Reanimación tipo IV	intubación endotraqueal
Reanimación tipo V	masaje cardiaco, fármacos

Tabla 2: Tipos de reanimación

- Destino inmediato del recién nacido (alta con la madre, ingreso en el Servicio de Neonatología).
- Días de ingreso en el Servicio de Neonatología.
- Morbilidad neonatal a corto plazo (ingreso en UCIN, días de ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis y otra morbilidad). En virtud de la severidad de estas patologías, los casos se clasificaban en los siguientes apartados: morbilidad ausente, morbilidad leve, morbilidad moderada y morbilidad grave.

El SDR, asimismo, se clasificó como leve, moderado o grave, según los criterios seguidos en nuestro hospital (Tabla 3).

Leve	No necesidad de O ₂ suplementario o durante menos de seis horas
Moderado	Necesidad de O ₂ suplementario durante más de seis horas
Grave	Intubación y/o administración de surfactante

Tabla 3: Clasificación del SDR

Con respecto a la HIV, se utilizó la clasificación en grados ecográficos de la Asociación Española de Pediatría¹⁵⁹ (Tabla 4).

Grado I	Hemorragia en la matriz germinal subependimaria
Grado II	HIV que ocupa menos del 50% del área ventricular
Grado III A	HIV que ocupa más del 50% del área ventricular, dilatando el ventrículo
Grado III B	HIV masiva, con distensión de todo el sistema ventricular

Tabla 4: Grados ecográficos de la HIV

- Mortalidad perinatal global (que incluye a todos los recién nacidos con un peso mayor o igual a los 500 g y hasta los 28 días de vida).

Costes económicos

- Hospitalización materna.
- Tratamiento tocolítico.
- Hospitalización neonatal.

3.2.7. MÉTODO ESTADÍSTICO

Las diferentes variables recogidas en las dos cohortes de pacientes se evaluaron en el global de ambas muestras. Determinadas variables también fueron analizadas una vez excluidos aquellos casos en los que la gestación se tenía que finalizar de un modo forzado y por causas ajenas al tratamiento tocolítico. Las variables neonatales fueron comparadas tanto sobre el total de recién nacidos como sobre el total de gestaciones, y en algunos casos se confrontaron los valores promedio resultantes de las gestaciones múltiples (peso al nacimiento, días de ingreso en el Servicio de Neonatología y días de ingreso en la UCIN).

Los resultados obtenidos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Office Excel, que posteriormente fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS para Windows, versión 11.0.

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas, expresadas en porcentajes. Asimismo, cuando se consideró oportuno, el análisis descriptivo de variables cualitativas se representó de forma gráfica, como sectores o barras.

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante pruebas paramétricas, utilizando la t de Student cuando se comparaban dos grupos y el ANOVA cuando el análisis implicaba tres o más grupos. Cuando por estratificación o selección de submuestras se trabajó con tamaños muestrales menores de 30 individuos, la significación estadística en este

tipo de análisis se obtuvo mediante la pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis o U de Mann-Withney.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se llevó a cabo mediante la prueba de la χ^2 , empleándose el test exacto de Fisher cuando era necesario (si $n < 20$, o si algún valor de la tabla de valores esperados era inferior a 5). Igualmente, cuando se utilizó el test de la χ^2 se aplicó, en todos los casos, la corrección de Yates.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

3.2.8. ASPECTOS ÉTICOS

En virtud de que la ficha técnica de atosiban no contempla su indicación como tocolítico de mantenimiento, esta terapéutica supone su administración en condiciones diferentes a las autorizadas (uso *off label*), tal como se recoge en el Real Decreto 1015/2009¹¹³, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Esto implica la responsabilidad directa del médico prescriptor y obliga a su detallada justificación en la historia clínica, al consentimiento informado de la paciente (Anexo I), a la notificación de las sospechas de reacciones adversas y a respetar el protocolo asistencial del centro sanitario y las restricciones que se hayan establecido ligadas a su prescripción y/o dispensación. En este sentido, en todos los casos incluidos en el grupo de estudio los citados requisitos se cumplieron escrupulosamente.

Igualmente, los casos que componen el grupo control y que fueron tratados con nifedipino o indometacina contaban con el correspondiente consentimiento informado verbal. Asimismo, las pacientes del grupo de estudio a las que se realizó amniocentesis para estudio microbiológico del líquido amniótico también firmaron el consentimiento informado de dicho procedimiento (Anexo II).

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES

Los dos brazos del estudio (grupo control, en el que se incluyen las gestantes tratadas únicamente mediante tocolisis de choque; y grupo de estudio, conformado por las embarazadas que recibieron tocolisis de choque seguida de tocolisis de mantenimiento), ambos constituidos por 33 casos, presentaban unas características homogéneas en lo referente a la edad materna, paridad y tipo de gestación, así como en cuanto a la edad gestacional, test de Bishop y longitud cervical al comienzo de la APP y presencia de factores desfavorables asociados a la misma (Tabla 5).

CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS	G. CONTROL (n: 33)	G. DE ESTUDIO (n: 33)	P
Edad materna (años) (media, DS)	33,52 ± 5,26	32,09 ± 5,94	0,307 (NS)
Paridad (PMP / MTP) (n, %)	18 (54,55%) / 15 (45,45%)	24 (72,73%) / 9 (27,27%)	0,200 (NS)
Nº de fetos (1 / 2 ó 3) (n, %)	18 (54,55%) / 15 (45,45%)	11 (33,33%) / 22 (66,67%)	0,136 (NS)
Inicio APP (sem) (media, DS)	28,09 ± 2,47	27,09 ± 2,12	0,084 (NS)
Test de Bishop inicial (media, DS)	3,64 ± 1,50	4,33 ± 1,92	0,104 (NS)
Longitud cérvix (mm) (media, DS)	24,85 ± 8,05	21,18 ± 9,32	0,092 (NS)
Factores desfavorables (n, %)	25 (75,76%)	27 (81,82%)	0,764 (NS)

Tabla 5: Características obstétricas de las pacientes

El análisis individual de estas variables daba lugar a los resultados que se exponen a continuación.

4.1.1. EDAD DE LAS PACIENTES

La edad de las pacientes del grupo control oscilaba entre 20 y 44 años, con una media de edad de 33,52 años (DS 5,26; IC 31,65-35,38). En el grupo de

estudio, la edad de las gestantes estaba comprendida entre 15 y 44 años, siendo el promedio de edad de 32,09 años (DS 5,94; IC 29,98-34,20), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa (Figura 15).

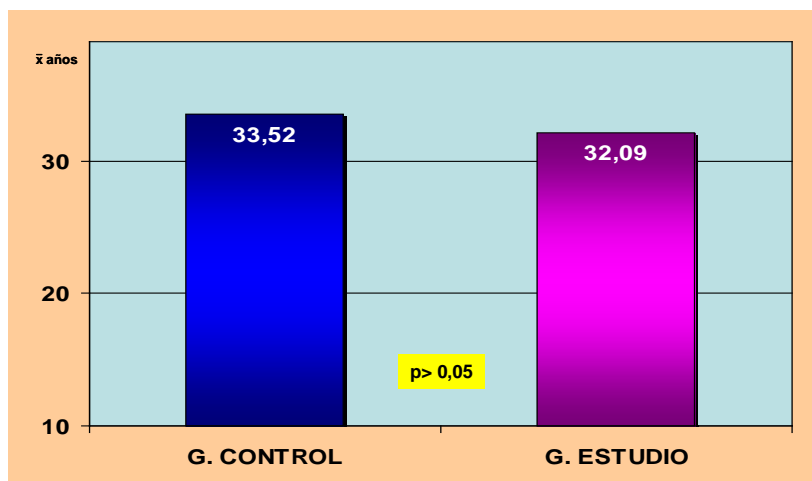


Figura 15: Edad de las pacientes

4.1.2. PARIDAD

La muestra que conforma el grupo control estaba constituida por 18 primíparas (54,55%) y 15 múltiparas (45,45%), mientras que en el grupo de estudio 24 gestantes eran primíparas (72,73%) y 9 múltiparas (27,27%). La distribución, según la paridad, de ambos grupos de pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas (Figura 16).

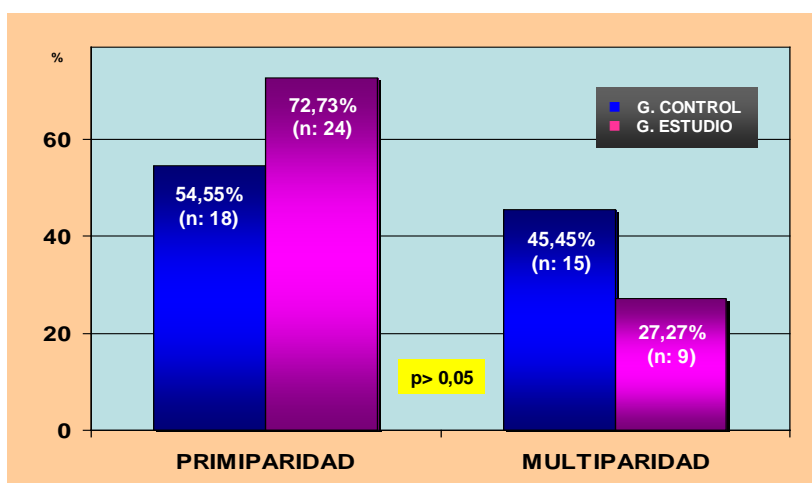


Figura 16: Paridad

4.1.3. TIPO DE GESTACIÓN

En el grupo control se incluían 18 gestaciones simples (54,55%) y 15 gestaciones múltiples (45,45%). Este último subgrupo estaba conformado por 13 gestaciones gemelares y 2 embarazos triples. El total de recién nacidos contabilizados en el grupo control fue 50.

En el grupo de estudio se englobaban 11 gestaciones simples (33,33%) y 22 gestaciones múltiples (66,67%), a expensas de 19 gestaciones gemelares y 3 embarazos triples. El total de recién nacidos correspondientes al grupo de estudio fue 58.

El análisis estadístico tampoco demostró diferencias significativas en la distribución de ambas muestras de pacientes (Figura 17).

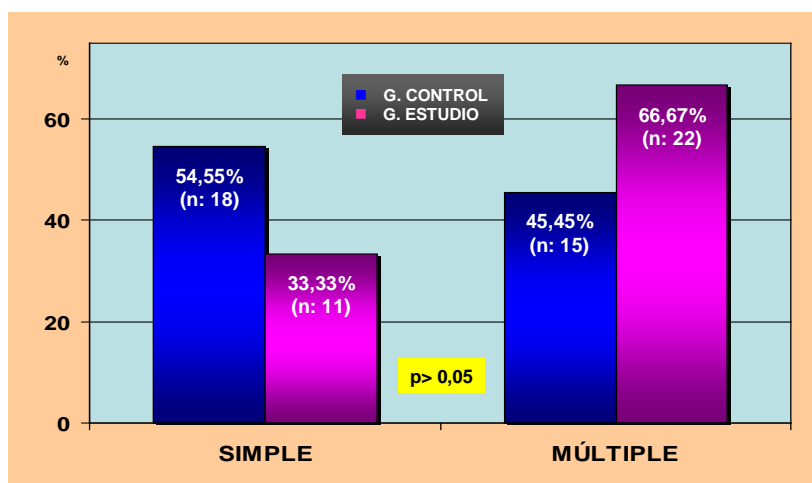


Figura 17: Tipo de gestación

4.1.4. EDAD GESTACIONAL AL INICIO DE LA APP

En el grupo control, la edad gestacional al inicio de la APP estaba comprendida entre 23+5 y 32+0 semanas, siendo la media de 28+1 semanas (DS 2,47; IC 27,21-28,96). En el grupo de estudio, esta variable oscilaba entre un valor mínimo de 23+1 semanas y un valor máximo de 30+6 semanas, con una edad gestacional promedio de 27+1 semanas (DS 2,12; IC 26,34-27,85).

Aun siendo la edad gestacional media al comienzo de la APP una semana menor en el grupo de estudio, la diferencia no era estadísticamente significativa (Figura 18).

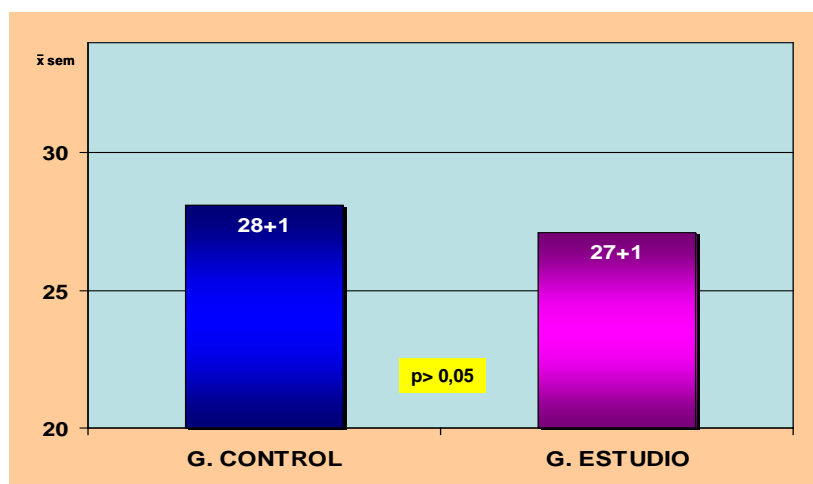


Figura 18: Edad gestacional al inicio de la APP

4.1.5. TEST DE BISHOP AL INICIO DE LA APP

La puntuación del test de Bishop en el momento del diagnóstico inicial de la APP, en el grupo control, estaba comprendida entre un valor mínimo de 2 y un valor máximo de 7, siendo la puntuación media 3,64 (DS 1,50; IC 3,11-4,17). En el grupo de estudio, dicha variable oscilaba entre un valor mínimo de 2 y un valor máximo ahora de 8, alcanzando la media una puntuación de 4,33 (DS 1,92; IC 3,65-5,01).

Al igual que sucedía con las variables anteriormente estudiadas, el análisis estadístico constató que la diferencia entre las medias no era significativa (Figura 19).

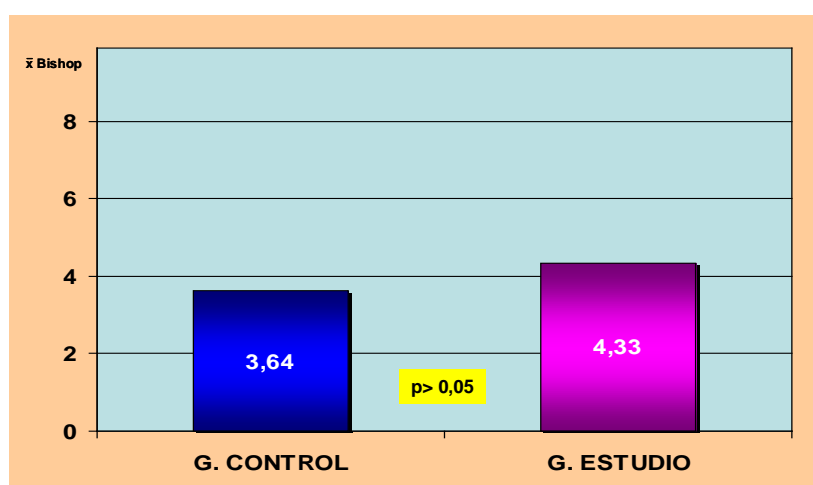


Figura 19: Test de Bishop al inicio de la APP

4.1.6. LONGITUD CERVICAL AL INICIO DE LA APP

En las pacientes del grupo control, la longitud cervical al hacerse el diagnóstico primero de la APP fluctuaba entre 10 y 36 mm, con una longitud cervical media de 24,85 mm (DS 8,05; IC 22,00-27,70). En el grupo de estudio, este parámetro estaba comprendido entre 5 y 39 mm, con un valor promedio de 21,18 mm (DS 9,32; IC 17,88-24,49), sin que, asimismo, la diferencia entre las medias fuera estadísticamente significativa (Figura 20).

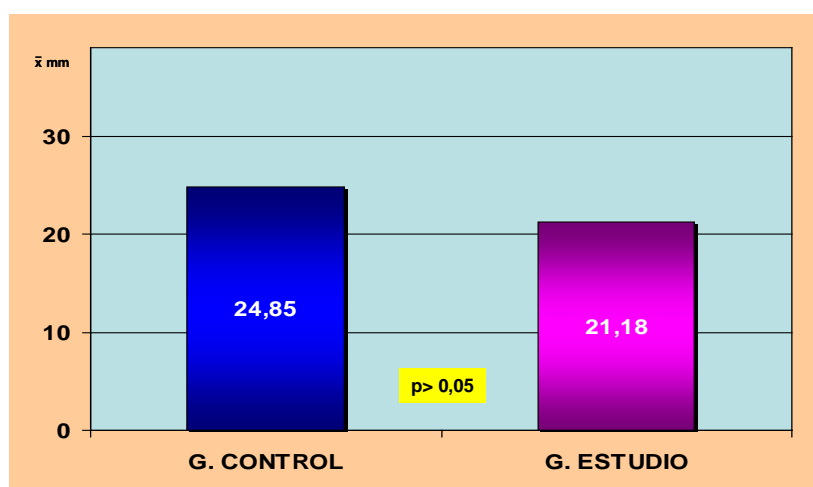


Figura 20: Longitud cervical al inicio de la APP

4.1.7. FACTORES DESFAVORABLES ASOCIADOS A LA APP

Se consideraron factores desfavorables, complicando el pronóstico de frenación de la APP, los siguientes: gestación múltiple, prolapso de la bolsa amniótica, polihidramnios, metrorragia, RPMP, malformación uterina y conización cervical.

En el grupo control, 8 gestantes (24,24%) no tenían factores desfavorables asociados a su APP, mientras que 25 pacientes (75,76%) sí los presentaban; sumándose en cuatro de ellas dos factores negativos, en concreto metrorragia y RPMP. En el grupo de estudio, no se apreciaron factores desfavorables en 6 casos (18,18%) y sí se registraban en 27 mujeres (81,82%); asociándose en cuatro de ellas dos factores negativos e incluso tres en un caso. No obstante, la diferencia en cuanto a la presencia o no de factores desfavorables no era estadísticamente significativa (Tabla 6).

Asimismo, cuando se analizó la frecuencia, en ambas muestras, de los diferentes factores desfavorables, uno a uno, se pudo constatar que, con mucho, la gestación múltiple era el más importante, seguido de la RPMP y la metrorragia, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a su frecuencia en los dos grupos (Tabla 6).

FACTORES DESFAVORABLES	G. CONTROL (n: 33)	G. DE ESTUDIO (n: 33)	P
Ausentes	8 (24,24%)	6 (18,18%)	0,764 (NS)
Presentes	25 (75,76%)	27 (81,82%)	
- Gestación múltiple	15	22	0,136 (NS)
- RPMP	6	4	0,733 (NS)
- Metrorragia	7	2	0,149 (NS)
- Prolapso de bolsa	0	3	0,238 (NS)
- Polihidramnios	0	1	1,000 (NS)
- Malformación uterina	0	1	1,000 (NS)
- Conización	1	0	1,000 (NS)

Tabla 6: Factores desfavorables asociados a la APP

4.2. CALIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO

En el presente estudio, y con independencia de otros factores que podrían matizar la calificación final (edad gestacional al inicio de la APP, edad gestacional en el momento del parto, periodo de tiempo entre ambos hechos, índice de Richter, patologías maternas y fetales asociadas, resultados perinatales, etc.) y que posteriormente serán evaluados, se consideró “éxito” del tratamiento tocolítico el no desencadenamiento del parto mientras la gestante recibía medicación tocolítica. Por otra parte, se estimó que existía un “fracaso” del manejo terapéutico cuando, a pesar del tratamiento tocolítico, se desencadenaba el parto. Y por último, se hablaba de “finalización forzada” cuando la gestación se tenía que terminar de manera anticipada, pero por causas ajenas al tratamiento tocolítico.

Partiendo de estas premisas, en el grupo control, 21 casos (63,64%) se calificaron como exitosos, 7 (21,21%) como fracasos y los 5 restantes (15,15%) como finalizaciones forzadas. En el grupo de estudio, los casos considerados exitosos fueron también 21 (63,64%), mientras que 4 (12,12%) se definieron como fracasos terapéuticos y 8 (24,24%) como finalizaciones forzadas. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en la distribución de los diferentes apartados calificativos (Figura 21).

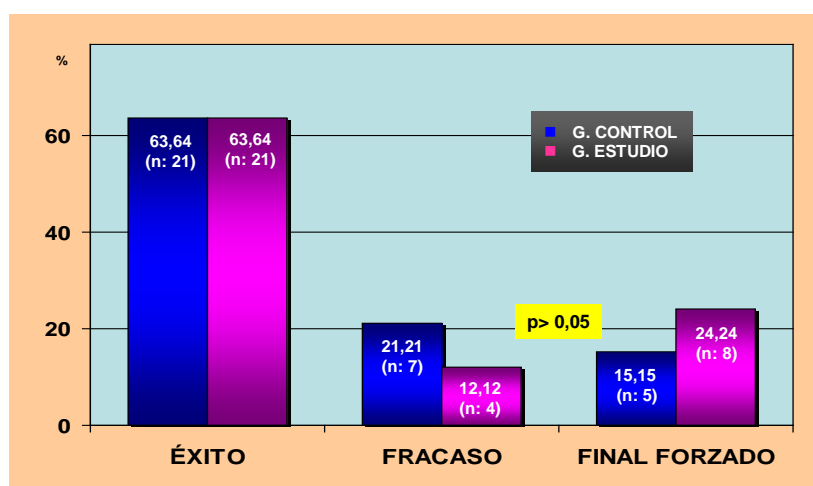


Figura 21: Calificación del tratamiento tocolítico

Igualmente, al analizar los resultados en uno y otro grupo, en relación con el tipo de gestación (simple o múltiple), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de éxitos, fracasos y finalizaciones forzadas.

En el grupo control, de las 18 gestaciones simples 12 finalizaban exitosamente (66,67%), mientras que esto sucedía en 9 de las 15 gestaciones múltiples (60%). Asimismo, en el grupo de estudio, la calificación final fue exitosa en 8 de las 11 gestaciones simples (72,73%) y en 13 de los 22 embarazos múltiples (59,09%), siendo estos porcentajes muy similares a los observados en el grupo control.

Los datos fundamentales de los casos calificados como fracasos y finalizaciones forzadas por causas ajenas al tratamiento tocolítico fueron los siguientes:

GRUPO CONTROL**▪ Fracazos:**

- Caso nº 2: Gestación simple, RPMP, metrorragia y tuberculosis pulmonar. Cesárea en la semana 27+6.
- Caso nº 4: Gestación triple. Cesárea en la semana 31+2.
- Caso nº 7: Gestación triple. Cesárea en la semana 31+2.
- Caso nº 19: Gestación simple y metrorragia. Parto vaginal en la semana 27+0.
- Caso nº 22: Gestación simple y RPMP. Parto vaginal en la semana 25+6.
- Caso nº 27: Gestación simple, RPMP y metrorragia. Cesárea en la semana 32+0.
- Caso nº 31: Gestación gemelar. Cesárea en la semana 32+0.

▪ Finalizaciones forzadas:

- Caso nº 6: Gestación gemelar. Cesárea por RPBF del primer gemelo en la semana 31+4.
- Caso nº 18: Gestación gemelar. Cesárea por RPBF del segundo gemelo en la semana 29+6.
- Caso nº 23: Gestación gemelar. Cesárea por RPBF del segundo gemelo en la semana 31+6.
- Caso nº 29: Gestación simple, RPMP y metrorragia. Cesárea por RPBF en la semana 26+4 (muerto intraparto).
- Caso nº 33: Gestación simple, RPMP y metrorragia. Cesárea por metrorragia intensa en la semana 31+2.

GRUPO DE ESTUDIO**▪ Fracazos:**

- Caso nº 15: Gestación gemelar. Cesárea en la semana 30+0.
- Caso nº 20: Gestación gemelar. Cesárea en la semana 30+4.
- Caso nº 21: Gestación gemelar y RPMP. Cesárea en la semana 30+4.

- Caso nº 31: Gestación gemelar. Cesárea en la semana 31+4.
- **Finalizaciones forzadas:**
 - Caso nº 3: Gestación gemelar y polihidramnios. Cesárea por RPBF del segundo gemelo en la semana 31+0.
 - Caso nº 4: Gestación gemelar. Cesárea por RPBF del segundo gemelo en la semana 31+0.
 - Caso nº 9: Gestación gemelar. Cesárea por RPBF del primer gemelo en la semana 29+5.
 - Caso nº 10: Gestación triple. Cesárea por RPBF del primer feto en la semana 31+4.
 - Caso nº 13: Gestación simple, RPMP, metrorragia y útero septo. Parto vaginal por metrorragia intensa en la semana 26+4.
 - Caso nº 17: Gestación triple y metrorragia. Cesárea por metrorragia intensa en la semana 29+6.
 - Caso nº 22: Gestación simple, RPMP y prolapso de bolsa. Parto vaginal por corioamnionitis clínica en la semana 25+2.
 - Caso nº 32: Gestación simple y RPMP. Cesárea por RPBF en la semana 29+6.

4.3. TRATAMIENTO DE CHOQUE DE LA APP

4.3.1. TOCOLISIS DE CHOQUE EN EL GRUPO CONTROL

En el grupo control, el tratamiento de choque de la APP se llevó a cabo básicamente mediante atosiban, siendo un criterio de inclusión imprescindible el haber recibido una terapéutica tocolítica intensiva, definida por la utilización de cuatro o más ciclos de tocolisis, con al menos dos ciclos de atosiban. De hecho, en determinados casos, atosiban se complementó con otros uterolíticos de rescate, tales como ritodrine, nifedipino o indometacina.

Sobre el total de la muestra (n: 33), en 15 pacientes (45,45%) se necesitaron cuatro ciclos de tocolisis, en 9 gestantes (27,27%) se emplearon cinco ciclos y otras 9 embarazadas (27,27%) precisaron más de cinco ciclos (Figura 22).

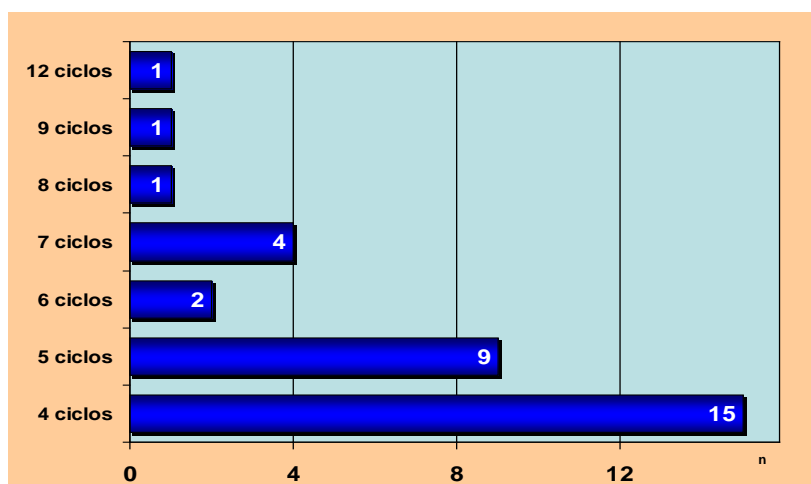


Figura 22: Grupo control. Número de ciclos de tocolisis

Con respecto a los fármacos uterolíticos empleados, atosiban se administró en todos los casos. En 9 mujeres (27,27%) fue el único tratamiento requerido, necesiéndose cinco ciclos en 2 gestantes (6,06%) y cuatro ciclos en 7 casos (21,21%). Por el contrario, en 24 APP (72,73%) atosiban se complementó con otro u otros tocolíticos de rescate (Tabla 7).

TOCOLÍTICOS ADMINISTRADOS	NÚMERO DE CASOS (%)
5 ciclos de atosiban	2 (6,06%)
4 ciclos de atosiban	7 (21,21%)
4 ciclos de atosiban + otro(s) tocolítico(s)	9 (27,27%)
3 ciclos de atosiban + otro(s) tocolítico(s)	9 (27,27%)
2 ciclos de atosiban + otros tocolíticos	6 (18,18%)

Tabla 7: Grupo control. Fármacos tocolíticos administrados

El tocolítico de rescate más utilizado fue ritodrine, que se administró en 20 de los 24 casos (83,33%) que precisaron esta opción terapéutica. En concreto, 10 gestantes recibieron un único ciclo de ritodrine, 5 necesitaron dos ciclos y otras 5 requirieron entre tres y seis ciclos del citado betamimético. El segundo tocolítico de rescate más empleado fue nifedipino, utilizándose en 13 mujeres (54,17%), a expensas de un solo ciclo en 10 casos y dos ciclos en 3 pacientes. Por último,

indometacina solo se administraba a 4 gestantes (16,67%) y siempre en ciclo único.

Para esta tocolisis de rescate, fue suficiente el empleo de un solo fármaco alternativo, generalmente ritodrine, en 13 mujeres (54,17%). Sin embargo, 9 pacientes (37,5%) necesitaron dos, habitualmente ritodrine y nifedipino, y se llegó a utilizar tres tocolíticos -ritodrine, nifedipino e indometacina- en otras 2 gestantes (8,33%).

En definitiva, para el tratamiento de choque de las 33 gestantes que conforman el grupo control se emplearon 174 ciclos de tocolisis (113 de atosiban, 41 de ritodrine, 16 de nifedipino y 4 de indometacina). El número de ciclos por gestante fluctuó entre un mínimo de 4 y un máximo de 12, con una media de ciclos por paciente de 5,27 (DS 1,81; IC 4,63-5,91). Asimismo, las pacientes recibieron entre 2 y 5 ciclos de atosiban, con una media por gestante de 3,42 ciclos (DS 0,87; IC 3,12-3,73).

4.3.2. TOCOLISIS DE CHOQUE EN EL GRUPO DE ESTUDIO

En el grupo de estudio (n: 33), la tocolisis de choque se llevó a cabo exclusivamente mediante atosiban, utilizándose entre uno y cuatro ciclos de dicho fármaco, con las únicas excepciones de dos casos en los que se añadió un solo ciclo de ritodrine (Tabla 8).

En ninguna gestante, por tanto, se recurría al empleo de nifedipino o indometacina.

CICLOS DE ATOSIBAN EMPLEADOS	NÚMERO DE CASOS (%)
4 ciclos de atosiban	10 (30,30%)
3 ciclos de atosiban	10 (30,30%) (*)
2 ciclos de atosiban	5 (15,15%) (*)
1 ciclo de atosiban	8 (24,24%)
(*) : en un caso se asociaba un ciclo de ritodrine	

Tabla 8: Grupo de estudio. Ciclos de atosiban administrados

En el total del grupo de estudio solamente se administraron 90 ciclos de tocolisis (88 de atosiban y 2 de ritodrine), siendo la media de ciclos totales por mujer 2,73 (DS 1,18; IC 2,31-3,15) y la media de ciclos de atosiban 2,67 (DS 1,16; IC 2,25-3,08). Al comparar estas dos medias con las registradas en el grupo control se observaron unas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$ y $p = 0,004$, respectivamente) (Tabla 9).

TOCOLISIS DE CHOQUE	G. CONTROL (n: 33)	G. DE ESTUDIO (n: 33)	P
Ciclos totales (media)	5,27	2,73	< 0,001
Ciclos atosiban (media)	3,42	2,67	0,004

Tabla 9: Promedio de ciclos de tocolisis de choque por paciente

4.3.3. DURACIÓN DE LA TOCOLISIS DE CHOQUE

En el grupo control, la duración de la tocolisis de choque osciló entre 6 y 42 días, con una duración media de 18,36 días (DS 10,87; IC 14,51-22,22). En el grupo de estudio, dicho periodo de tiempo fue claramente inferior, fluctuando entre 2 y 23 días, con un promedio de duración de 7,42 días (DS 4,85; IC 5,71-9,14) y constatándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 23).

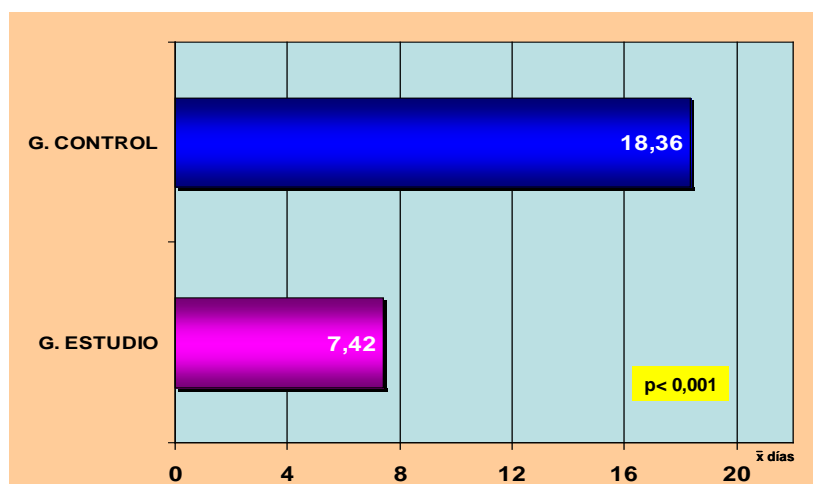


Figura 23: Duración de la tocolisis de choque

4.3.4. TOLERANCIA DE LA TOCOLISIS DE CHOQUE

En el grupo control, no se apreciaron efectos adversos de ningún tipo en 11 pacientes (33,33%), de las cuales 9 habían sido tratadas exclusivamente con atosiban y otras 2 mediante varios ciclos de atosiban junto a un único ciclo de nifedipino. Por el contrario, 22 gestantes (66,67%) sí presentaron fenómenos de intolerancia atribuibles a la medicación tocolítica, que había sido la siguiente: en 10 casos atosiban y ritodrine; en 7 casos atosiban, ritodrine y nifedipino; en 2 casos atosiban, ritodrine, nifedipino e indometacina; en 1 caso atosiban y nifedipino; en 1 caso atosiban, ritodrine e indometacina; y en 1 caso atosiban, nifedipino e indometacina.

Al evaluar, por separado, los efectos adversos relacionados con los distintos tocolíticos administrados en el grupo control, se constató que a lo largo de los tratamientos con atosiban no se registraron complicaciones maternas ni fetales, pero sí con los tocolíticos de rescate. Así, las 20 mujeres (100%) que fueron tratadas con ritodrine tuvieron algún tipo de sintomatología cardiovascular, consistente en taquicardia, palpitaciones, sensación de calor y/o rubor facial, e incluso en un caso se registró una grave hipotensión arterial transitoria. Además, 5 de ellas (25%) presentaron cefalea y 3 (15%) náuseas y vómitos. Con respecto a los efectos adversos fetales, en 15 de los 20 tratamientos (75%) con este betamimético se observó la presencia de taquicardia fetal moderada. De las 11 gestantes que fueron tratadas con nifedipino, 5 (45,45%) tenían algún tipo de intolerancia. En concreto, 4 presentaron diversos efectos adversos menores, tales como taquicardia, cefalea, mareos y/o rubor facial, y en una paciente se registró una hipotensión arterial severa, si bien en ningún caso había constancia de efectos secundarios fetales. Por último, en 2 de las 4 mujeres (50%) que recibieron indometacina se evidenció sintomatología secundaria a irritación gastrointestinal, en forma de pirosis, náuseas y/o vómitos, sin que se apreciaran complicaciones fetales de ningún tipo.

En el grupo de estudio, en ningún caso se registraron efectos adversos maternos o fetales achacables a la administración de atosiban, pero las 2 gestantes (6,06%) que recibieron un ciclo de ritodrine presentaron efectos maternos cardiovasculares, consistentes en taquicardia y palpitaciones en una

paciente y solo taquicardia en la otra, así como taquicardia fetal moderada en ambos casos (6,06%).

En consecuencia, el perfil de seguridad, tanto materno como fetal, fue claramente superior en el grupo de estudio, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$, en las dos comparaciones) (Figura 24).

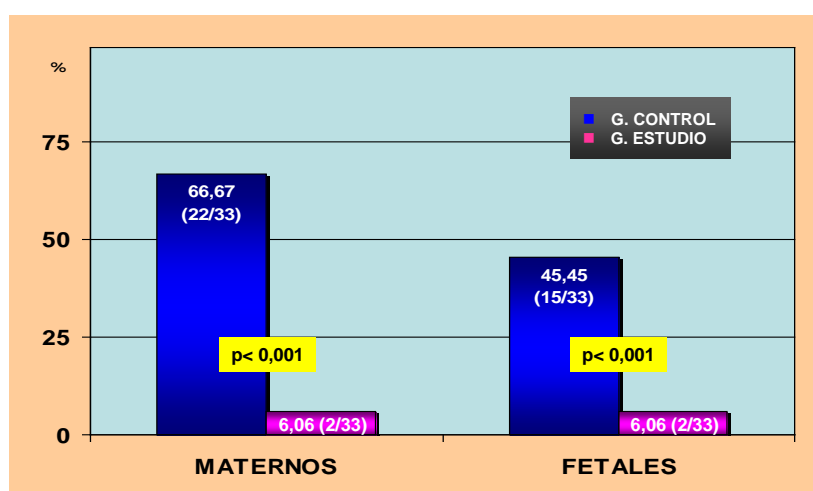


Figura 24: Efectos adversos de la tocolisis de choque

4.3.5. TEST DE BISHOP AL FINALIZAR LA TOCOLISIS DE CHOQUE

En el total del grupo control, el test de Bishop, una vez finalizada la tocolisis de choque, estaba comprendido entre 3 y 10 puntos, con un valor medio de 6,12 (DS 2,21; IC 5,34-6,9). Este parámetro, cuando solo se contabilizaron los casos calificados como exitosos ($n: 21$), después de excluirse los fracasos terapéuticos y las finalizaciones forzadas, fluctuaba entre 3 y 8 puntos, con un valor promedio de 4,95 (DS 1,47; IC 4,29-5,62).

Para el total de la muestra que constituye el grupo de estudio, la puntuación del test de Bishop al terminar la tocolisis de choque, y antes de iniciarse la tocolisis de mantenimiento, variaba entre 3 y 9, siendo la media 5,76 (DS 1,86; IC 5,1-6,42).

Cuando se compararon las puntuaciones del test de Bishop observadas en ambos grupos de pacientes (6,12 frente a 5,76 y 4,95 frente a 5,76) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos variables analizadas (Figura 25).

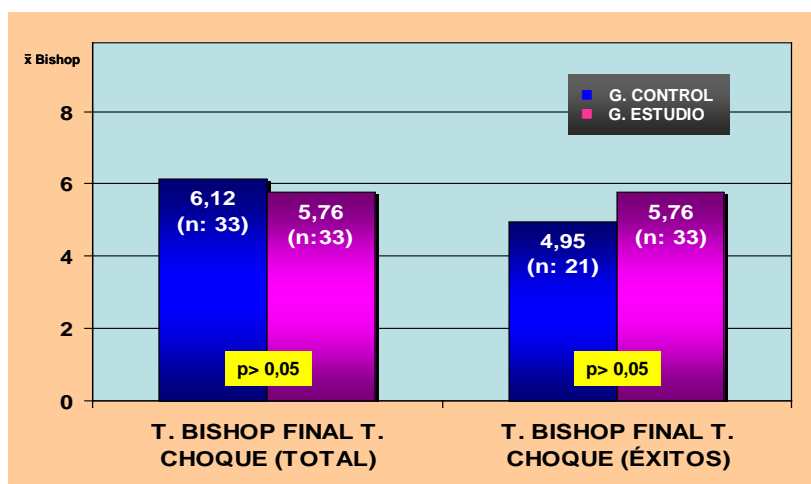


Figura 25: Test de Bishop al finalizar la tocolisis de choque

4.4. TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

Una vez finalizada la tocolisis de choque en el grupo de estudio, todas las pacientes incluidas en el mismo (n: 33) fueron tratadas mediante tocolisis de mantenimiento, respetándose el protocolo de actuación descrito en el capítulo 3.

4.4.1. EDAD GESTACIONAL AL INICIO DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

La edad gestacional al iniciarse la tocolisis de mantenimiento fluctuaba entre las semanas 23+3 y 32+0, con la distribución específica que se muestra en la Figura 26, alcanzando la media las 28+1 semanas (DS 2,22; IC 27,34-28,9).

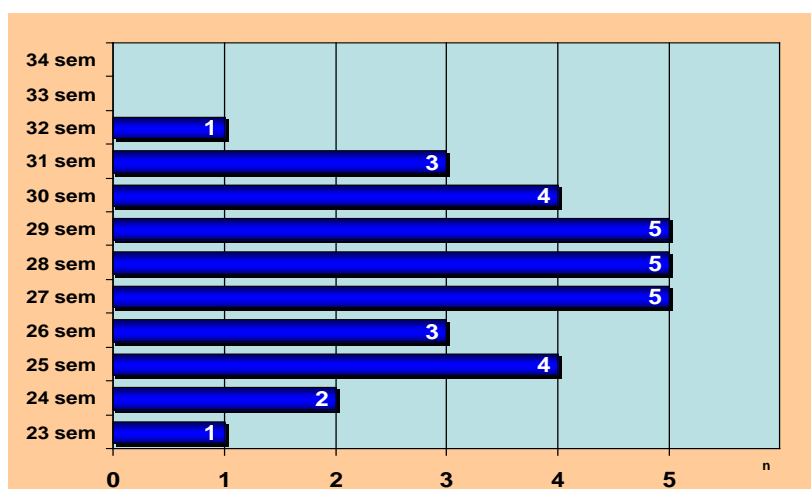


Figura 26: Edad gestacional al inicio de la tocolisis de mantenimiento

En concreto, al comenzar la terapia de mantenimiento, 10 gestaciones (30,3%) se encontraban comprendidas entre las semanas 23 y 26, 10 casos (30,3%) entre las semanas 27 y 28, y 13 pacientes (39,39%) tenían una edad gestacional superior a 28 semanas.

4.4.2. EDAD GESTACIONAL AL FINALIZAR LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

Cuando finalizó la tocolisis de mantenimiento, la edad gestacional oscilaba entre un mínimo de 25+2 y un máximo de 34+0 semanas, con la distribución que se aprecia en la Figura 27, siendo la edad gestacional promedio en ese momento de 31+1 semanas (DS 2,14; IC 30,43-31,94).

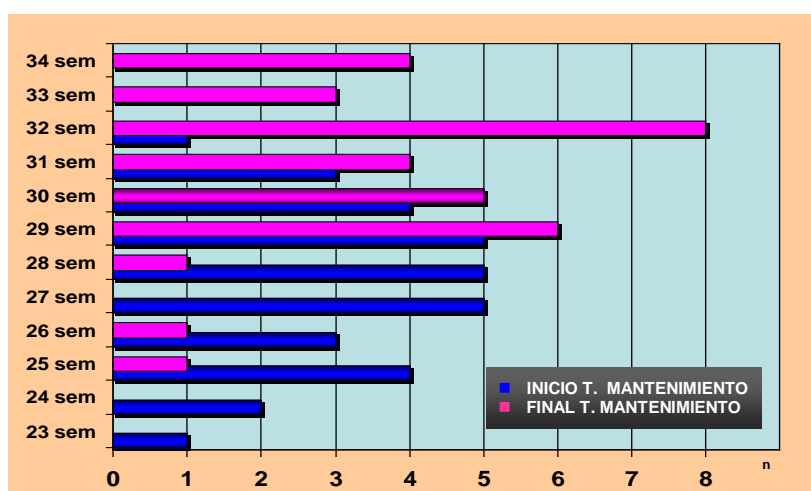


Figura 27: Edad gestacional al finalizar la tocolisis de mantenimiento

Como se puede constatar en la Figura 27, cuando la terapia de mantenimiento se terminaba, solo en dos casos (6,06%) la edad gestacional era menor de 27 semanas y únicamente en otro caso (3,03%) la edad gestacional estaba comprendida entre las semanas 27 y 28, de modo que en la mayoría de los casos, en concreto en 30 gestaciones (90,91%), se sobrepasaba la semana 28. Es más, en 15 casos (45,45%) la tocolisis de mantenimiento se finalizó entre las semanas 32 y 34.

Al comparar las distribuciones de las edades gestacionales registradas al comienzo y final de la tocolisis de mantenimiento se constató que las diferencias con respecto a esta variable eran estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 10).

EDAD GESTACIONAL	INICIO TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO (n: 33)	FINAL TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO (n: 33)	P
≤ 26 semanas	10 (30,30%)	2 (6,06%)	< 0,001
27- 28 semanas	10 (30,30%)	1 (3,03%)	
≥ 29 semanas	13 (39,39%)	30 (90,91%)	

Tabla 10: Edad gestacional al inicio y final de la tocolisis de mantenimiento

4.4.3. TEST DE BISHOP AL FINALIZAR LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

Al darse por finalizada la terapia de mantenimiento, y excluyéndose los 12 casos en los que se producía el fracaso terapéutico o la finalización forzada de la gestación, el test de Bishop de los 21 casos calificados como exitosos estaba comprendido entre 3 y 10 puntos, siendo la media 6,81 (DS 2,02; IC 5,89-7,73).

Con el propósito de establecer comparaciones en lo referente a las modificaciones cervicales existentes al finalizar el tratamiento uterolítico, se correlacionó el test de Bishop del grupo de estudio al acabar la tocolisis de mantenimiento (n: 21) con el test de Bishop del grupo control al terminar la tocolisis de choque (n: 21), una vez excluidos los fracasos terapéuticos y las finalizaciones forzadas de las dos muestras. En este sentido, dicho parámetro tenía como valores medios, respectivamente, 6,81 y 4,95, siendo la diferencia entre ambos estadísticamente significativa ($p= 0,005$) (Figura 28).

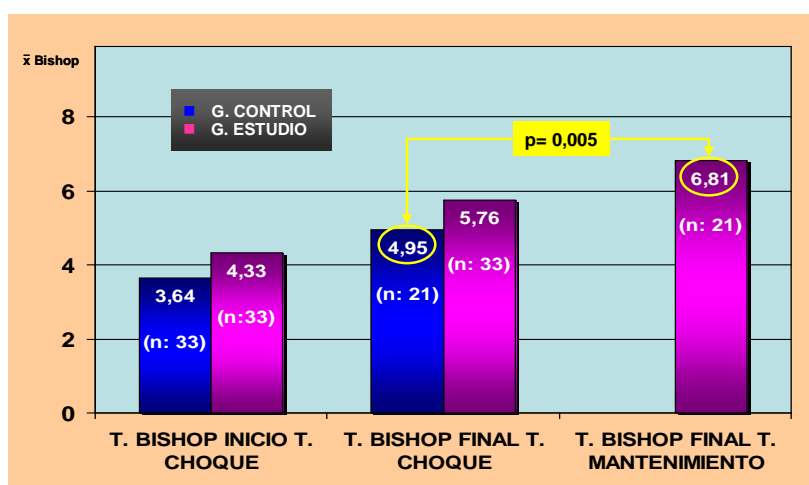


Figura 28: Test de Bishop al finalizar la tocolisis de mantenimiento

4.4.4. DURACIÓN DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

La duración de la tocolisis de mantenimiento fluctuó entre 6 y 61 días, siendo la media de 22,39 días (DS 12,96; IC 17,8-26,99). Esto supone que para el total de los casos se emplearon 739 días de tratamiento.

Esta etapa terapéutica se prolongó menos de 11 días en 6 casos (18,18%); 11-20 días en 9 gestantes (27,27%); 21-30 días en 11 embarazos (33,33%); 31-40 días en 4 pacientes (12,12%); y, finalmente, más de 40 días en 3 casos (9,09%) (Figura 29).

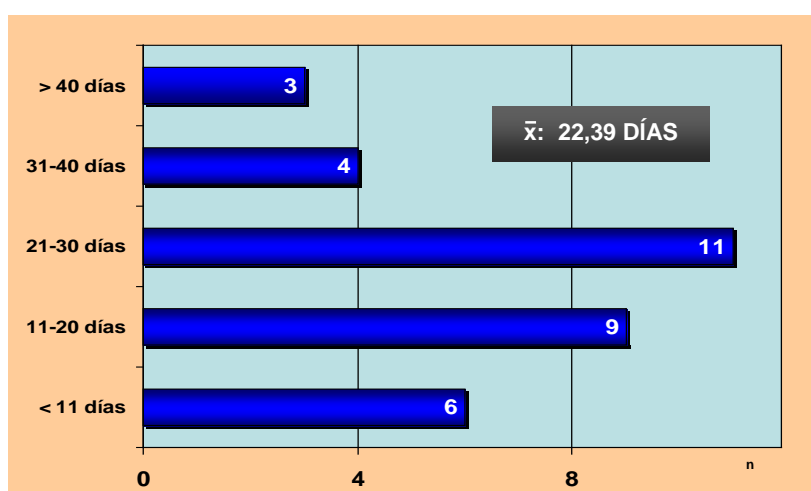


Figura 29: Duración de la tocolisis de mantenimiento

Cuando se excluían los 8 casos calificados como finalizaciones forzadas, la duración de la tocolisis de mantenimiento osciló entre 7 y 61 días, ascendiendo su duración media hasta 24,48 días (DS 13,65; IC 18,85-30,11).

4.4.5. DURACIÓN DEL PERIODO DE LATENCIA HASTA EL PARTO

El tiempo que transcurría desde la retirada de la tocolisis de mantenimiento hasta el parto estaba comprendido entre 0 y 86 días, siendo la media de 16,39 días (DS 24,61; IC 7,67-25,12). Al excluirse las citadas 8 finalizaciones forzadas, los límites de duración seguían siendo los mismos, si bien la media ascendía hasta 21,6 días (DS 26,29; IC 10,75-32,45).

Paralelamente, en el grupo control, el periodo de latencia que abarcaba desde la finalización del tratamiento de choque hasta el parto osciló entre 0 y 74

días, con un valor promedio de 17,24 días (DS 20,93; IC 9,82-24,66). Y cuando se excluían los 5 casos en los que se tenía que terminar obligadamente el embarazo, los márgenes de duración se mantenían inalterables, llegando la media a 19,96 días (DS 21,62; IC 11,58-28,35).

Las comparaciones entre los diferentes periodos de latencia correspondientes a los grupos control y de estudio (17,24 frente a 16,39 días y 19,96 frente a 21,6 días) constataron que no había diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, si se contabilizaba el tiempo que realmente transcurría desde la finalización de la tocolisis de choque hasta el parto, éste era mucho mayor en el grupo de estudio, en el que habían de sumarse el tiempo de tocolisis de mantenimiento más el tiempo de latencia ulterior. Así, frente a 17,24 días (19,96 días al excluirse las 5 finalizaciones forzadas) que se registraban en el grupo control, en la muestra total del grupo de estudio este periodo de tiempo estaba comprendido entre 6 y 103 días, siendo la media de 38,78 días (DS 26,43; IC 29,42-48,16), valor resultante de la suma del tiempo de tocolisis de mantenimiento (22,39 días) y del tiempo de latencia posterior (16,39 días). Y al excluirse las 8 finalizaciones forzadas, este periodo fluctuaba entre 7 y 103 días, y llegaba, como media, a 46,08 días (DS 26,16; IC 35,28-56,88) (24,48+21,6 días), siendo las correspondientes diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$, en ambos casos) (Tabla 11).

Nº CASOS	GRUPO CONTROL	GRUPO DE ESTUDIO	p
33 vs 33	17,24 días (DS 20,93)	38,78 días (DS 26,43)	< 0,001
28 vs 25	19,96 días (DS 21,62)	46,08 días (DS 26,16)	< 0,001

Tabla 11: Tiempo transcurrido desde el final de la tocolisis de choque hasta el parto

4.4.6. TOLERANCIA DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

Durante el tiempo de administración de la tocolisis de mantenimiento, que suponía 739 días para el total de la cohorte estudiada, no se registraron efectos adversos fetales de ningún tipo, siendo mínimos los efectos adversos maternos.

En concreto, en las 33 gestantes que constituyen el grupo de estudio solo se observaron los siguientes efectos secundarios:

- Caso nº 13: Coriorretinitis serosa central, que en opinión del Servicio de Oftalmología era achacable a la corticoterapia.
- Caso nº 18: Dermatitis, que según el Servicio de Dermatología era de contacto y no atribuible a atosiban; y cefalea hemicraneal, debida, tal como consta en el informe de Neurología, a una contractura cervical.
- Caso nº 25: Dermatitis, etiquetada por el Servicio de Dermatología como erupción polimorfa del embarazo, no imputable a atosiban.
- Caso nº 26: Reacción local en el sitio de la punción para la perfusión i.v.
- Caso nº 28: Reacción local en el sitio de la punción para la perfusión i.v.
- Caso nº 33: Reacción local en el sitio de la punción para la perfusión i.v.

En resumen, únicamente 3 gestantes (9,09%) presentaron efectos adversos directamente relacionados con la tocolisis de mantenimiento y en ningún caso obligaron a su suspensión. En estas 3 pacientes se había mantenido la perfusión durante 23, 22 y 61 días, respectivamente.

4.4.7. AMNIOCENTESIS PARA ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Mientras que en el grupo control no se llevó a cabo ninguna amniocentesis para estudio microbiológico, en el grupo de estudio se realizó en 22 casos (66,67%); en concreto en 9 gestaciones simples y en 13 gemelares. Ahora bien, en 2 de los 22 casos no se pudo obtener líquido amniótico, por la existencia de un oligoamnios severo, de manera que la técnica resultó satisfactoria y sin complicaciones en 20 de las 22 gestaciones (90,91%), siendo la tasa de fracasos del procedimiento del 9,09%. Igualmente, cabe resaltar que en las gestaciones gemelares, de acuerdo con los conocimientos actuales al respecto, únicamente se recogía líquido amniótico de la primera bolsa. En los 20 casos en los que se obtuvo líquido amniótico, el estudio microbiológico resultó negativo, condición indispensable para permitir la continuación de la gestación.

Por diferentes motivos no se realizó amniocentesis en 11 casos (33,33%). En primer lugar, en 3 de las 11 pacientes (27,27%) no se consideró que existía un alto riesgo de corioamnionitis subclínica, puesto que no estaban claramente presentes aquellos factores de riesgo que pudieran justificar su práctica, tales

como RPMP, metrorragia, prematuridad extrema, prolapso de bolsa amniótica, presencia de DIU o cerclaje, analítica materna sospechosa, etc. En segundo lugar, se estimó que estaba contraindicada en 4 gestaciones (36,36%); en 3 casos por tratarse de gestaciones triples y en otro caso por padecer la mujer una enfermedad de Von Willebrand grave. En tercer lugar, 2 pacientes (18,18%) rehusaron el procedimiento. Y en cuarto lugar, diferentes circunstancias relativas a la organización hospitalaria impidieron su realización en los 2 casos restantes (18,18%) (Tabla 12).

AMNIOCENTESIS PARA ESTUDIO MICROBIOLÓGICO	n (%)
AMNIOCENTESIS REALIZADA - Éxito - Fracaso	22 (66,67%) 20 (90,91%) 2 (9,09%)
AMNIOCENTESIS NO REALIZADA - Ausencia de factores de riesgo - Contraindicada - Rehusada por la paciente - Problemas logísticos	11 (33,33%) 3 (27,27%) 4 (36,36%) 2 (18,18%) 2 (18,18%)

Tabla 12: Amniocentesis para estudio microbiológico

4.4.8. OTROS TRATAMIENTOS ASOCIADOS

Independientemente de la terapia tocolítica administrada, las pacientes de las dos muestras recibieron los siguientes tratamientos adicionales:

GRUPO CONTROL

▪ **Corticoides:** En los 33 casos (100%) del grupo control se administró el correspondiente ciclo de corticoterapia, según la pauta vigente en el Hospital Universitario La Paz (2 dosis i.m. de 12 mg de betametasona, separadas 24 horas). Asimismo, 6 pacientes (18,18%) recibieron, antes del parto, una dosis de rescate de 12 mg i.m. de betametasona.

▪ **HBPM:** En 3 gestantes (9,09%) se administró enoxaparina sódica subcutánea. En dos casos el tratamiento tenía carácter profiláctico, tratándose, respectivamente, de una gestación simple con obesidad materna, en la que se empleó una dosis de 20 mg/24 h, y de una paciente que había presentado una trombosis venosa profunda femoropoplítea izquierda en la semana 11, en cuyo caso se utilizó una dosis de 40 mg/24 h. En una gestante la dosis de HBPM tuvo carácter terapéutico (90 mg/24 h), ya que la mujer fue diagnosticada de una trombosis venosa profunda femoral común izquierda en la semana 35, una vez que el tratamiento tocolítico había finalizado en la semana 30, finalizándose la gestación en la semana 36+0.

▪ **Antibióticos:** Se pautaron en 8 pacientes (24,24%) y siempre por RPMP. Ésta coincidía con el inicio de la APP en 6 casos, en los cuales se incluía como factor desfavorable asociado a la APP, mientras que en otros 2 casos se producía tardíamente, no registrándose como factor desfavorable inicial. En 6 de las 8 mujeres se administró amoxicilina-clavulánico, que era el tratamiento de elección durante la mayor parte del periodo de tiempo en el que se reclutaron los casos del grupo control, oscilando la duración del tratamiento entre 2 y 7 días. En otra gestante se utilizó una pauta de ampicilina y amoxicilina durante 7 días. Por último, en un caso se emplearon previamente múltiples antibióticos. Se trataba de una gestante que ingresó en la semana 18 con un cuadro de disnea y fiebre, administrándose diferentes antibióticos (ceftriaxona, eritromicina, azitromicina y meropenem), hasta que en la semana 22 se llegó al diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, momento en el que se inició un tratamiento combinado con rifampicina y etambutol. Posteriormente, en la semana 24, se producía la APP y unos días después la RPMP, pautándose entonces ampicilina y eritromicina durante 7 días.

▪ **Otros tratamientos:** Únicamente 2 gestantes (6,06%) del grupo control necesitaron otros tratamientos farmacológicos diferentes a los previamente descritos:

- Caso nº 2: Tres concentrados de hematíes por anemia grave debida a metrorragia secundaria a placenta previa oclusiva total.
- Caso nº 13: Dos concentrados de hematíes por anemia ferropénica severa.

No obstante, dentro de este apartado, debe mencionarse a una paciente que precisó tratamiento quirúrgico. La mujer había ingresado por molestias abdominales y APP en la semana 28, siendo diagnosticada de una obstrucción intestinal por un carcinoma de colon dos días después. La cirugía consistió en una colectomía transversa con colostomía de descarga y su evolución fue favorable. Una vez tratada la APP con seis ciclos de tocolisis, la paciente era dada de alta, indicándose una cesárea en la semana 36+0, para posteriormente recibir tratamiento quimioterápico.

GRUPO DE ESTUDIO

- **Corticoides:** También las 33 gestantes (100%) incluidas en este grupo recibieron el correspondiente ciclo de corticoterapia antenatal, empleándose la misma pauta que en el grupo control. Además, a 4 pacientes (12,12%) se les administró, adicionalmente y en la proximidad del parto, una dosis de rescate de 12 mg i.m. de betametasona.
- **HBPM:** De igual manera, a las 33 mujeres (100%) que fueron tratadas con atosiban de mantenimiento también se les administró, con carácter profiláctico, enoxaparina sódica subcutánea. La dosis era de 20 mg/24 h cuando no se asociaban factores de riesgo de tromboembolismo, siendo de 40 mg/24 h en caso de edad materna mayor de 35 años, obesidad, multiparidad o patología de base.
- **Antibióticos:** 8 pacientes (24,24%) fueron tratadas con antibióticos por diversos motivos, empleándose diferentes principios activos y distintos regímenes de administración. Se utilizaron en tres RPMP; dos prolapsos de bolsa amniótica; un caso en el que se asociaban ambas patologías; una infección del tracto urinario; y, finalmente, en una gestante en la que en una analítica de control se constató leucocitosis con neutrofilia. En dos casos se administró la asociación de ampicilina, gentamicina y azitromicina; en otros dos casos se asociaron ampicilina y gentamicina; en una gestante se combinaron ampicilina y amoxicilina; y en los tres casos restantes solo se suministró un antibiótico (ampicilina en una gestante, eritromicina en otra y fosfomicina en la paciente que presentaba una infección urinaria).
- **Otros tratamientos:** 6 mujeres (18,18%) precisaron otros tratamientos y por diferentes motivos:

- Caso nº 17: Tres concentrados de hematíes por anemia grave debida a metrorragia secundaria a placenta previa oclusiva total.
- Caso nº 18: Dos concentrados de hematíes por anemia crónica secundaria a enfermedad de Von Willebrand, y antihistamínicos por dermatitis de contacto.
- Caso nº 24: Bromocriptina por hiperprolactinemia secundaria a microprolactinoma.
- Caso nº 25: Propiltiouracilo por hipertiroidismo, y antihistamínicos por erupción polimorfa del embarazo.
- Caso nº 29: Ferroterapia i.v. por anemia del embarazo.
- Caso nº 31: Ácido ursodeoxicólico por colestasis intrahepática.

La comparación entre ambas muestras, en cuanto a los tratamientos asociados se refiere, constató que no había diferencias estadísticamente significativas con respecto a ninguno de ellos, con la excepción de la administración de HBPM ($p < 0,001$) (Tabla 13).

OTROS TRATAMIENTOS	G. CONTROL (n: 33)	G. DE ESTUDIO (n: 33)	p
Corticoide de rescate	6 (18,18%)	4 (12,12%)	0,733 (NS)
HBPM	3 (9,09%)	33 (100%)	< 0,001
Antibióticos	8 (24,24%)	8 (24,24%)	1,000 (NS)
Otros fármacos	2 (6,06%)	6 (18,18%)	0,258 (NS)

Tabla 13: Otros tratamientos asociados

4.5. VARIABLES RELATIVAS AL PARTO

4.5.1. TIEMPO DE INGRESO HASTA EL PARTO

Las gestantes que conformaban el grupo control, desde el inicio de su episodio de APP hasta que tuvo lugar el parto, permanecieron ingresadas un total de 649 días, siendo la media de 19,67 días (DS 10,52; IC 15,94-23,4). En el grupo

de estudio, este periodo de tiempo fue de 1.110 días, con una media de 33,64 días (DS 14,63; IC 28,45-38,82), siendo la diferencia entre las medias estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 30).

Cuando se excluían las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 28) se registraban 587 días de ingreso, siendo la media de 20,96 días (DS 10,87; IC 16,75-25,18), mientras que en el grupo de estudio (n: 25) las mujeres necesitaron 925 días de ingreso, con un promedio de 37 días (DS 14,53; IC 31-43). Igualmente, la diferencia entre las medias era estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 30).

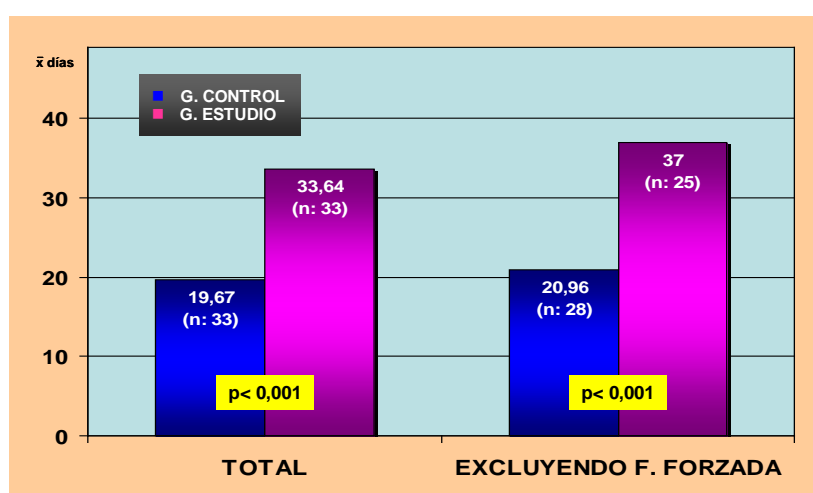


Figura 30: Tiempo de ingreso hasta el parto

4.5.2. EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO

En el grupo control, la edad gestacional en el momento del parto osciló entre 25+6 y 40+0 semanas, siendo la media de 33+0 semanas (DS 3,33; IC 31,89-34,25). En el grupo de estudio, el parto acontecía entre las semanas 25+2 y 40+2, con un valor promedio de 33+4 semanas (DS 3,65; IC 32,26-34,85), sin que la diferencia entre las medias alcanzara la significación estadística (Figura 31).

Al excluirse de ambas muestras las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 28) la edad gestacional en el momento del parto seguía comprendida entre 25+6 y 40+0 semanas, ascendiendo la media hasta las 33+4 semanas (DS 3,27; IC 32,31-34,84). En el grupo de estudio (n: 25), el parto se producía ahora entre las semanas 30+0 y 40+2, y el promedio llegaba hasta las 34+6 semanas

(DS 2,92; IC 33,69-36,1), sin que tampoco existiera una diferencia estadísticamente significativa (Figura 31).

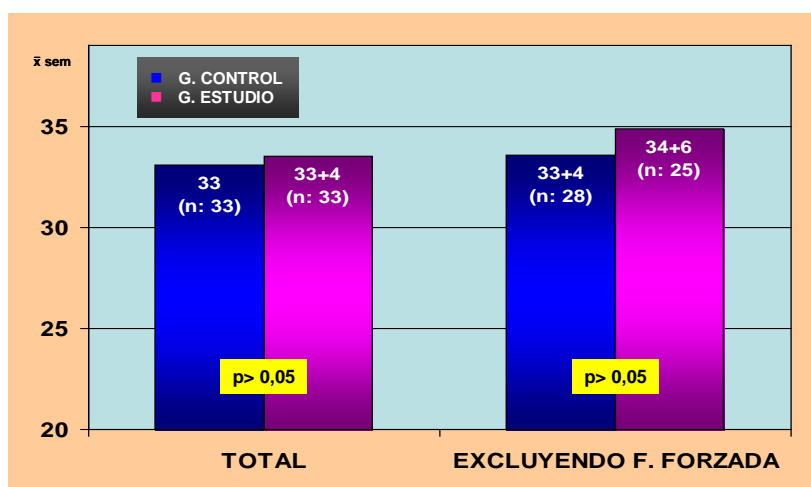


Figura 31: Edad gestacional en el momento del parto

Con respecto a las tasas de prematuridad encontradas en ambas muestras, en el total del grupo control se contabilizaron 3 partos a término (9,09%) y 30 partos pretérmino (90,91%), mientras que en el total del grupo de estudio había 6 partos a término (18,18%) y 27 pretérmino (81,82%), sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

De igual manera, al excluirse las finalizaciones forzadas de las dos muestras, en el grupo control (n: 28) seguían siendo 3 los partos a término (10,71%) y se registraron 25 partos pretérmino (89,29%). En el grupo de estudio (n: 25), igualmente, fueron 6 los partos que se producían a término (24%) y 19 los pretérmino (76%), sin que tampoco existieran diferencias con significación estadística.

4.5.3. PESO AL NACIMIENTO

En el grupo control se incluían 50 recién nacidos, cuyo peso al nacimiento osciló entre un máximo de 3.000 g y un mínimo de 700 g, siendo el peso medio 1.862,28 g (DS 449,85; IC 1.734,44-1.990,12). El grupo de estudio estaba constituido por 58 recién nacidos, con un peso máximo de 3.250 g, un peso mínimo de 750 g y un peso medio de 1.926,9 g (DS 597,85; IC 1.769,7-2.084,09).

La diferencia entre las medias fue, por tanto, de 64,62 g, a favor del grupo de estudio, no siendo estadísticamente significativa (Figura 32).

Al excluirse las gestaciones cuya finalización se veía condicionada por patologías independientes de la terapia uterolítica, en el grupo control y en el grupo de estudio quedaban ahora incluidos 42 y 43 recién nacidos, respectivamente. En la muestra control, el peso osciló entre 3.000 y 900 g, siendo el peso promedio 1.935,88 g (DS 431,06; IC 1.801,55-2.070,21). En el grupo de estudio el peso máximo fue 3.250 g, el mínimo 1.440 g y el peso medio 2.142,42 g (DS 527,43; IC 1.980,1-2.304,74). En este caso, la diferencia entre las medias fue de 206,54 g, a favor del grupo de estudio, diferencia muy cercana a la significación estadística ($p = 0,052$) (Figura 32).

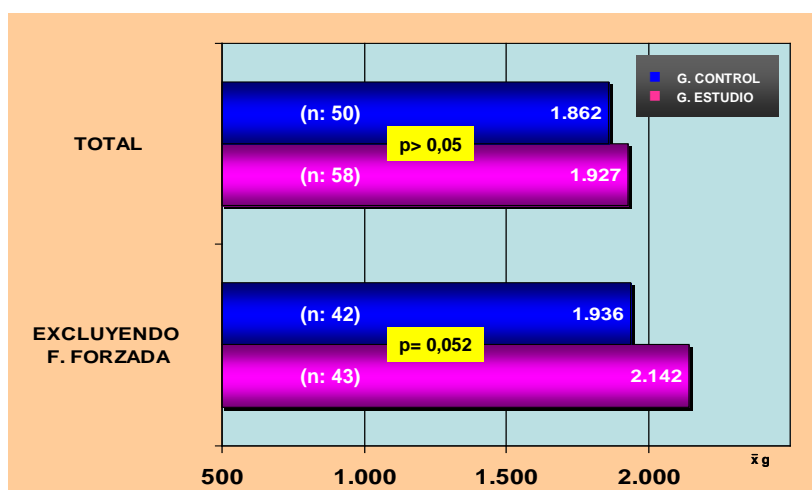


Figura 32: Peso al nacimiento

Al contabilizarse un único peso promedio en las gestaciones múltiples de ambas muestras, en el grupo control (n: 33) dicho peso osciló entre 3.000 y 700 g, con una media de 1.885,57 g (DS 492,8; IC 1.710,83-2.060,3), y en el grupo de estudio (n: 33) entre 3.250 y 750 g, con un peso medio de 2.030,24 g (DS 665,34; IC 1.794,32-2.266,16). La diferencia entre las medias fue, en este caso, de 144,67 g, a favor del grupo de estudio, no siendo estadísticamente significativa (Figura 33).

Sin embargo, cuando, además, no se contabilizaron las gestaciones cuya finalización se veía condicionada por patologías independientes de la terapia uterolítica, en el grupo control, ahora constituido por 28 casos, el peso al

nacimiento fluctuó entre un máximo de 3.000 g y un mínimo de 900 g, con una media de 1.970,67 g (DS 460,63; IC 1.792,06-2.149,28). En el grupo de estudio, conformado por 25 casos, esta variable estaba limitada entre 3.250 y 1.443 g, ascendiendo el valor medio hasta 2.269,28 g (DS 570,96; IC 2.033,6-2.504,96). En consecuencia, la diferencia entre la medias fue de 298,61 g, siendo estadísticamente significativa ($p=0,040$) (Figura 33).

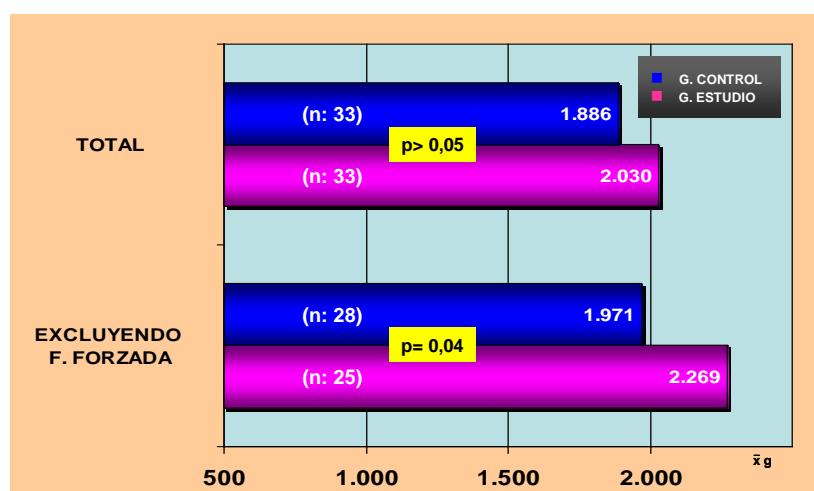


Figura 33: Peso promedio al nacimiento

En el total del grupo control (n: 50) había 11 recién nacidos (22%) con un peso inferior a 1.500 g, ascendiendo a 15 casos (25,86%) en el total del grupo de estudio (n: 58). Al descartarse las finalizaciones forzadas de ambos grupos, en la muestra control (n: 42) se contabilizaron 8 neonatos de menos de 1.500 g (19,05%), mientras que en el grupo de estudio (n: 43) únicamente se recogían 3 casos (6,98%). No obstante, en ambas comparaciones, la diferencia carecía de significación estadística.

4.5.4. VÍA DEL PARTO

En el grupo control, la gestación finalizó por vía vaginal en 10 casos (30,3%) y se realizaron 23 cesáreas (69,7%). En el grupo de estudio, el parto se producía por vía vaginal en 16 mujeres (48,48%), practicándose 17 cesáreas (51,52%). Ahora bien, las diferencias entre los porcentajes de partos vaginales y cesáreas no fueron estadísticamente significativas (Figura 34).

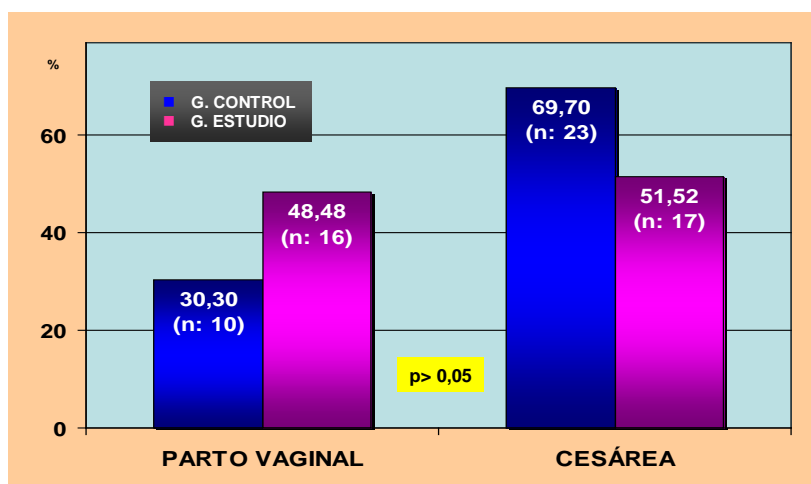


Figura 34: Vía del parto

4.5.5. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

El estudio anatomopatológico de la placenta y anejos ovulares se llevó a cabo con mayor frecuencia en el grupo de estudio, en concreto en un total de 21 casos (63,64%), mientras que en el grupo control solo se hizo en 12 casos (36,36%), siendo, al respecto, la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,048$). Asimismo, de los dos fetos muertos que se registraron en el total de la casuística, uno en el grupo de estudio y otro en el grupo control, únicamente se realizó el estudio necrópsico en el correspondiente a este último.

En el grupo control, el resultado del examen placentario fue normal en 8 muestras (66,67%) y anormal en 4 (33,33%), describiéndose las siguientes alteraciones:

- Caso nº 2: Vellositis crónica inespecífica, hematoma retroplacentario y ausencia de granulomas tuberculosos. El caso correspondía a la gestante diagnosticada de tuberculosis pulmonar activa ya referida anteriormente. El parto se desencadenó en la semana 27+6, asociándose una metrorragia moderada.
- Caso nº 3: Hematoma subcorial, que se consideró un hallazgo ocasional.
- Caso nº 19: Corioamnionitis aguda. Se trataba de una gestación única con APP y metrorragia desde la semana 24+5, RPMP en la semana 26+6 y parto en la semana 27+0.

- Caso nº 29: Corioamnionitis aguda necrotizante. Esta paciente ingresó en la semana 24+5 por APP y metrorragia. Seis días después, con una edad gestacional de 25+4 semanas, se producía la RPMP. Los controles ulteriores fueron normales y no presentó datos sugestivos de corioamnionitis clínica. No obstante, en la semana 26+4 se la realizó una cesárea por RCTG patológico, extrayéndose un feto muerto intraparto de 700 g.

En el grupo de estudio, la placenta fue normal en 18 casos (85,71%) y anormal en 3 (14,29%), apreciándose los siguientes hallazgos patológicos:

- Caso nº 22: Corioamnionitis histológica y funisitis. Se trataba de una gestación simple en la que APP se inició en la semana 24+2, ya con importantes modificaciones cervicales y prolapso de la bolsa amniótica. No se realizó amniocentesis diagnóstica por rehusarla la paciente. A los cinco días del ingreso se producía la RPMP y dos días después, en la semana 25+2, se finalizó la gestación por una corioamnionitis clínica, estando prácticamente de parto.
- Caso nº 30: Inserción velamentosa de uno de los cordones umbilicales en una gestación gemelar bicorial biamniótica, considerándose un hallazgo ocasional.
- Caso nº 31: Infarto marginal de 5 cm de diámetro en una de las dos placentas de una gestación gemelar bicorial biamniótica. Igualmente, se contempló como un hallazgo ocasional.

Los porcentajes de placentas normales y anormales, y, dentro de éstas, los porcentajes de corioamnionitis histológica (16,67% en el grupo control y 4,76% en el de estudio), encontrados en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La necropsia realizada se corresponde con el caso nº 29 del grupo control y los hallazgos más significativos fueron los siguientes: exudado inflamatorio agudo en pulmones y tubo digestivo, hemorragias viscerales múltiples y hemorragia cerebral de localización intraparenquimatosa y subaracnoidea.

El segundo caso de mortalidad perinatal se produjo en el segundo gemelo del caso nº 3 del grupo de estudio. Se trataba de una gestación gemelar bicorial biamniótica y en la que la APP se manifestaba en la semana 27+1, existiendo un polihidramnios en la segunda bolsa amniótica, con la sospecha ecográfica de atresia esofágica. La gestante recibió dos ciclos de choque de atosiban y, posteriormente, se instauraba tocolisis de mantenimiento durante 16 días, finalizándose la gestación mediante cesárea, en la semana 31+0, por CIR y Doppler patológico del segundo gemelo. El diagnóstico de posible atresia esofágica se confirmó tras el nacimiento y el recién nacido, que pesó 1.200 g, fallecía durante su corrección quirúrgica, a las 23 horas de vida, por una grave hipoxemia refractaria al tratamiento, no autorizando los padres la realización de la necropsia, si bien el estudio anatomopatológico de las placentas fue normal.

4.6. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

4.6.1. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA APP HASTA EL PARTO

En el total de la muestra del grupo control, este periodo de tiempo fluctuó entre 6 y 84 días, siendo la media de 35,61 días (DS 23,99; IC 27,1-44,11). En el total del grupo de estudio, dicha variable osciló entre 8 y 106 días, con un periodo de tiempo medio de 46,21 días (DS 26,8; IC 36,71-55,71). El análisis estadístico demostró que la diferencia entre las medias, que alcanzaba los 10,6 días, no era significativa, aunque se observaba una tendencia a la significación estadística ($p=0,095$) (Figura 35).

Cuando se excluyeron de ambas muestras los casos en los que la gestación se tuvo que finalizar anticipadamente y por causas ajenas a la terapéutica tocolítica, hecho que sucedía en 5 casos del grupo control y en 8 del grupo de estudio, los resultados fueron los siguientes: en el grupo control ($n: 28$), la duración del referido periodo de tiempo seguía comprendido entre 6 y 84 días, pero ascendiendo su media hasta 39,36 días (DS 24,03; IC 30,04-48,68); y en el grupo de estudio ($n: 25$), variaba ahora entre 16 y 106 días, siendo la media de 53,4 días (DS 26,6; IC 42,42-64,38). En este caso, la diferencia entre las medias fue de 14,04 días, con significación estadística ($p=0,049$) (Figura 35).

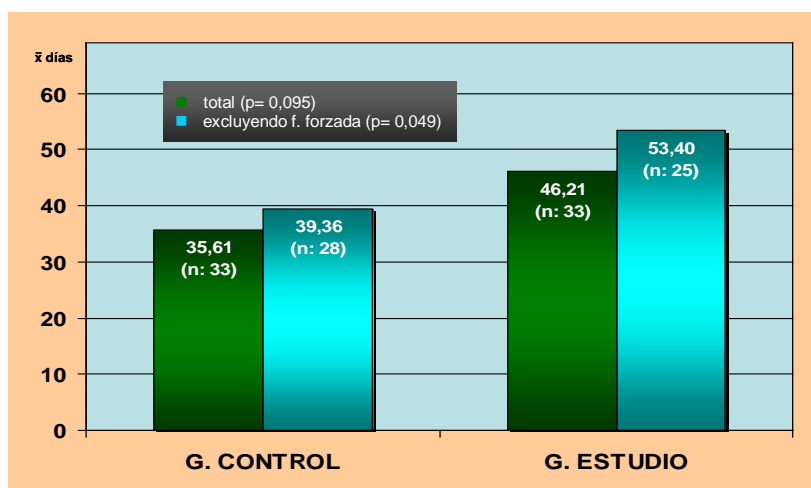


Figura 35: Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto

4.6.2. ÍNDICE DE RICHTER

En el total del grupo control, el índice de Richter estaba comprendido entre 23,87 y 341,85, siendo la media de 130,34 puntos (DS 92,61; IC 97,51-163,18). En la muestra total del grupo de estudio, dicho índice oscilaba entre 31,36 y 419,3, con una media de 174,25 puntos (DS 107,89; IC 135,99-212,51). Tal como sucedía con la variable anterior, el análisis estadístico demostró que la diferencia entre las medias, que alcanzaba los 43,91 puntos, no era significativa, si bien apreciándose una tendencia hacia la significación estadística ($p= 0,079$) (Figura 36).

En el grupo control había 4 casos (12,12%) con un índice de Richter inferior a 30,0, punto de corte que para el autor marca el límite entre el éxito y el fracaso terapéutico. Por el contrario, en el grupo de estudio no había ningún caso con un índice de Richter por debajo de esa puntuación, aunque la diferencia no tenía significación estadística.

De igual modo que se hacía al analizar el tiempo que discurría entre el inicio de la APP y el momento del parto, el siguiente paso fue excluir de ambas muestras las finalizaciones forzadas, con lo que se obtenían estos resultados: en el grupo control (n: 28), el índice de Richter seguía comprendido entre 23,87 y 341,85, si bien su media ascendía hasta los 144,09 puntos (DS 93,45; IC 107,85-180,33); y en el grupo de estudio (n: 25), el citado índice ahora fluctuaba entre 56,3 y 419,3, con un valor promedio de 200,72 puntos (DS 109,92; IC 155,34-246,09). Y de manera semejante, en este caso también la diferencia entre las

medias, que fue de 56,63 puntos, mostraba significación estadística ($p= 0,048$) (Figura 36).

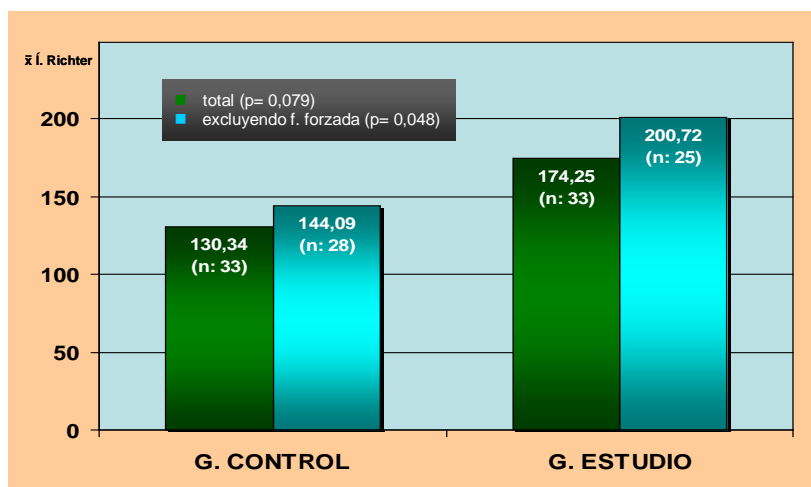


Figura 36: Índice de Richter

4.7. RESULTADOS PERINATALES

4.7.1. RESULTADOS NEONATALES INMEDIATOS

Dentro de este apartado se incluyen los resultados obtenidos al analizar el test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida, pH en AU, tipo de reanimación, necesidad o no de ingreso del recién nacido en el Servicio de Neonatología, así como los días de ingreso en el mismo (Figuras 37 y 38).

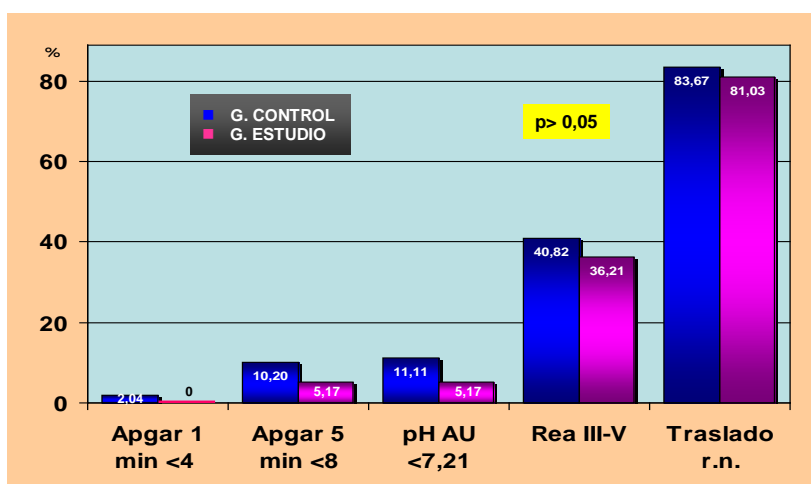


Figura 37: Resultados neonatales inmediatos (total)

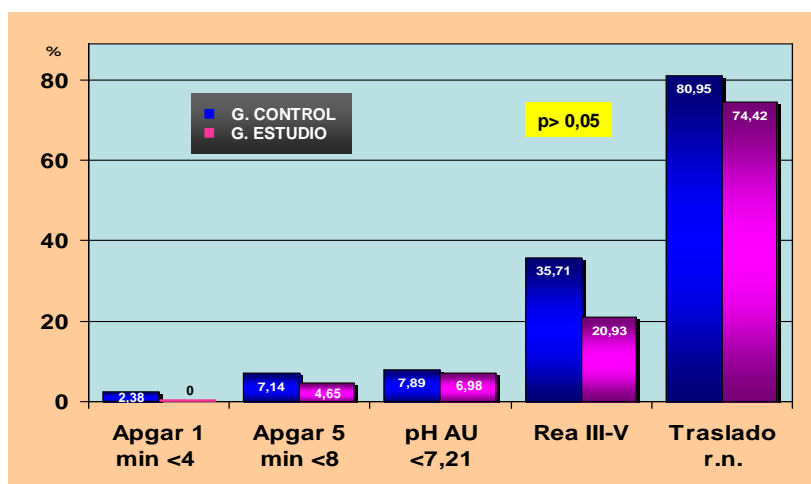


Figura 38: Resultados neonatales inmediatos (excluyendo finalizaciones forzadas)

Test de Apgar al minuto de vida

En el grupo control, el test de Apgar al minuto de vida de los 49 recién nacidos incluidos -había un feto muerto intraparto- osciló entre una puntuación mínima de 2 y una puntuación máxima de 10, con un valor promedio de 7,31 (DS 1,6; IC 6,85-7,76). En el grupo de estudio, en una muestra de 58 recién nacidos, este parámetro fluctuó entre 4 y 9, siendo la media 7,76 (DS 1,44; IC 7,38-8,14), sin que la diferencia entre las medias fuera estadísticamente significativa.

Al excluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 42) esta variable seguía comprendida entre 2 y 10, con un valor promedio de 7,48 (DS 1,49; IC 7,01-7,94). En el grupo de estudio (n: 43) también permanecía limitada entre 4 y 9, siendo la media 7,98 (DS 1,41; IC 7,54-8,41). Asimismo, la diferencia entre las medias no era estadísticamente significativa.

Cuando se contabilizaron los recién nacidos con un test de Apgar al minuto de vida igual o menor de 3, se constató que solo había un caso (2,04%) en el total del grupo control y ninguno en el total del grupo de estudio, sin que la diferencia mostrara significación estadística (Figura 37).

Al analizar la variable anterior, excluyéndose, como se hizo con anterioridad, las finalizaciones forzadas, se volvían a repetir los mismos números de casos con un test de Apgar igual o menor de 3, tanto en el grupo control (n: 42) como en el de estudio (n: 43), siendo ahora los porcentajes del 2,38% y del 0%,

respectivamente, sin que la diferencia fuera, de igual modo, estadísticamente significativa (Figura 38).

Por último, al estudiar esta variable sobre el total de las gestaciones, tanto simples como múltiples, en el grupo control (n: 32) únicamente en una gestación (3,13%) se registraba un test de Apgar al minuto de vida igual o menor de 3, no sucediendo ello en ningún caso del grupo de estudio (n: 33), sin que tampoco la diferencia alcanzara la significación estadística.

Al llevarse a cabo la no inclusión de las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, tanto en el grupo control (n: 28) como en el de estudio (n: 25) se encontraban el mismo número de casos, uno (3,57%) y ninguno, respectivamente, sin apreciarse, de igual manera, una diferencia estadísticamente significativa.

Test de Apgar a los cinco minutos de vida

El test de Apgar a los cinco minutos de vida en la muestra de 49 casos del total del grupo control osciló entre 6 y 10, siendo la puntuación media 8,67 (DS 0,94; IC 8,4-8,94). En el total del grupo de estudio, en una muestra de 58 recién nacidos, este parámetro estaba comprendido entre 7 y 10, con una puntuación promedio de 8,97 (DS 0,82; IC 8,75-9,18), sin que la diferencia entre las medias fuera estadísticamente significativa.

Cuando se excluían las gestaciones finalizadas anticipadamente, en el grupo control (n: 42) esta variable seguía teniendo los mismos límites, siendo su valor promedio 8,81 (DS 0,86; IC 8,54-9,08). En el grupo de estudio (n: 43) también seguía teniendo idénticos márgenes, siendo la media 9,12 (DS 0,82; IC 8,86-9,37). Igualmente, la diferencia entre las medias no era estadísticamente significativa.

Por otra parte, en el total del grupo control había 5 recién nacidos (10,2%) con un test de Apgar a los cinco minutos menor o igual a 7, y en el total del grupo de estudio había 3 casos (5,17%) con la citada puntuación, sin que la diferencia mostrara significación estadística (Figura 37).

El análisis de la variable anterior, una vez no contabilizadas las finalizaciones forzadas, constató la existencia de un test de Apgar igual o menor de 7 en 3 casos del grupo control (7,14%), así como en 2 casos del grupo de estudio

(4,65%), sin que la diferencia fuera, asimismo, estadísticamente significativa (Figura 38).

Finalmente, cuando se estudió esta variable sobre el total de las gestaciones, tanto simples como múltiples, en el grupo control (n: 32) se encontraron 4 gestaciones (12,5%) con algún recién nacido con un test de Apgar a los cinco minutos de vida igual o menor de 7, mientras que en el grupo de estudio (n: 33) esto sucedía en 3 casos (9,09%), sin que tampoco la diferencia alcanzara la significación estadística.

Al no contabilizarse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) ahora se encontraron 3 casos (10,71%) y en el de estudio (n: 25) solo 2 (8%), no siendo la diferencia, asimismo, estadísticamente significativas.

pH en arteria umbilical

En el total del grupo control, se realizó pH de cordón en 45 de los 50 recién nacidos de la muestra -un feto fallecía intraparto y dos gestaciones gemelares finalizaron en otro centro hospitalario, sin existir constancia de su resultado-, oscilando su valor en AU entre 7,14 y 7,4 y siendo el pH promedio 7,29 (DS 0,07; IC 7,27-7,31). En el grupo de estudio, se hizo pH de cordón en los 58 recién nacidos que conforman la totalidad de su muestra, fluctuando el mismo entre 7,1 y 7,44 y siendo la media 7,31 (DS 0,07; IC 7,29-7,33), sin que la diferencia entre las medias fuera estadísticamente significativa.

Al estudiar este parámetro tras la exclusión de los casos en los que la gestación tuvo que interrumpirse anticipadamente y por causas ajenas al tratamiento tocolítico, en ambos grupos el pH en AU permanecía comprendido entre los límites anteriores reseñados. En el grupo control (n: 38) su valor promedio fue 7,29 (DS 0,07; IC 7,27-7,31) y en el grupo de estudio (n: 43) 7,3 (DS 0,07; IC 7,28-7,33). Asimismo, la diferencia entre las medias no era estadísticamente significativa.

Al analizar los valores de pH en AU iguales o menores de 7,2, se pudo constatar que en el total del grupo control (n: 45) había 5 casos (11,11%) y en el total del grupo de estudio (n: 58) 3 (5,17%), sin que la diferencia mostrara significación estadística (Figura 37).

La variable anterior, excluyéndose los casos en los que el embarazo se tenía que terminar por causa ajenas al tratamiento tocolítico, tampoco mostró diferencias importantes. De hecho, tanto en el grupo control (n: 38) como en el de estudio (n: 43) solo había 3 valores de pH inferiores a 7,21, que suponen unos porcentajes del 7,89% y 6,98%, respectivamente, sin que la diferencia tampoco tuviera significación estadística (Figura 38).

Sobre el total de las gestaciones, en 4 (13,33%) del grupo control (n: 30) y en 3 (9,09%) del grupo de estudio (n: 33) se constató un pH en AU con un valor igual o inferior a 7,20, no existiendo, asimismo, una diferencia estadísticamente significativa.

Al excluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, tanto en el grupo control (n: 28) como en el de estudio (n: 25) se recogían 3 casos de pH en los límites descritos, con unos porcentajes del 10,71% y 12%, respectivamente, y sin que tampoco se apreciara una diferencia con significación estadística.

Tipo de reanimación del recién nacido

El tipo de reanimación que precisaron los recién nacidos quedaba desglosado tal como queda expuesto en la Tabla 14.

TIPO DE REANIMACIÓN	GRUPO CONTROL (n: 49)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 58)
Tipo I	19 (38,78%)	31 (53,45%)
Tipo II	10 (20,41%)	6 (10,34%)
Tipo III	15 (30,61%)	17 (29,31%)
Tipo IV	4 (8,16%)	4 (6,90%)
Tipo V	1 (2,04%)	—

Tabla 14: Tipo de reanimación del recién nacido

En este sentido, hay que destacar que en el total del grupo control se necesitó una reanimación tipo III-V en 20 de los 49 recién nacidos (40,82%), y en

el total del grupo de estudio en 21 de los 58 neonatos (36,21%), sin que la diferencia alcanzara la significación estadística (Figura 37).

Dicha diferencia fue más acusada cuando se excluían aquellos casos en los que se tenía que terminar anticipadamente el embarazo por causas independientes del manejo tocolítico. En concreto, en el grupo control, con una muestra de 42 casos, se precisó una reanimación tipo III-V en 15 recién nacidos (35,71%). En el grupo de estudio, este tipo de reanimación solo fue necesario en 9 de los 43 casos que constituían la muestra (20,93%), aunque tampoco se apreció significación estadística en la diferencia entre ambos porcentajes (Figura 38).

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) se contabilizaron 16 casos (50%) en los que se precisó una reanimación tipo III-V, mientras que en el grupo de estudio (n: 33) esta reanimación profunda fue necesaria en 14 gestaciones (42,42%), no existiendo, asimismo, una diferencia estadísticamente significativa.

De igual modo, cuando se excluyeron las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) se requería este tipo de reanimación en 13 casos (46,43%) y solo en 6 casos (24%) del grupo de estudio (n: 25), aunque, igualmente, la diferencia carecía de significación estadística.

Necesidad de ingreso en el Servicio de Neonatología

De los 49 recién nacidos vivos que conforman la totalidad del grupo control, solo 8 (16,33%) pasaban a planta con la madre, mientras que 41 (83,67%) ingresaron en el Servicio de Neonatología. De la totalidad de la muestra de estudio, constituida por 58 recién nacidos, únicamente 11 de ellos (18,97%) permanecieron con sus madres, siendo 47 (81,03%) los que requirieron su ingreso en el Servicio de Neonatología. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas (Figura 37).

De igual manera, al excluirse los casos en los que se tuvo que finalizar forzosamente la gestación, los porcentajes de traslados de recién nacidos fueron similares en ambos grupos. En concreto, en el grupo control se trasladaron, sobre un total de 42 neonatos, 34 (80,95%); y en el grupo de estudio, en una muestra de 43 recién nacidos, hubo 32 ingresos en el Servicio de Neonatología (74,42%), sin

que tampoco se constatará una diferencia con significación estadística (Figura 38).

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) solo había 5 casos (15,62%) en los que el recién nacido o los recién nacidos no fueron ingresados en el Servicio de Neonatología, mientras que en 27 gestaciones (84,38%) todos o alguno de los neonatos sí eran ingresados. En el grupo de estudio (n: 33), en 9 casos (27,27%) no fue necesario el ingreso de los recién nacidos y en 24 casos (72,73%) sí lo era, si bien las diferencias carecían de significación estadística.

Cuando se excluían las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) no se llevó a cabo el ingreso de los recién nacidos en 5 casos (17,86%) y sí fue preciso en 23 (82,14%). En el grupo de estudio (n: 25), no era necesario el ingreso en 9 casos (36%) pero sí en los restantes 16 (64%), aunque sin apreciarse, igualmente, diferencias estadísticamente significativas.

Días de ingreso en el Servicio de Neonatología

Los 41 recién nacidos del grupo control que precisaron ingreso en el Servicio de Neonatología permanecieron en el mismo entre 2 y 71 días, siendo la media de 22,29 días (DS 16,21; IC 17,18-27,41). Excluyendo del grupo de estudio al recién nacido que fallecía a las 23 horas de vida, los 46 recién nacidos restantes que fueron ingresados tenían una estancia comprendida entre 2 y 100 días, siendo la estancia promedio de 30,93 días (DS 22,87; IC 24,14-37,72). No obstante, la diferencia entre las medias no alcanzaba la significación estadística (Figura 39).

Al excluirse, ahora, los casos en los que la gestación se tuvo que interrumpir por causas ajenas al tratamiento tocolítico, en el grupo control había 34 ingresos, oscilando el tiempo de estancia en el Servicio de Neonatología entre 2 y 71 días y siendo la media de 21,18 días (DS 17,17; IC 15,19-27,17). En el grupo de estudio, había 32 ingresos, estando limitado el tiempo de ingreso entre 2 y 67 días y siendo la estancia promedio de 21,88 días (DS 17,46; IC 15,58-28,17), sin que tampoco se constatará una diferencia que fuera estadísticamente significativa (Figura 39).

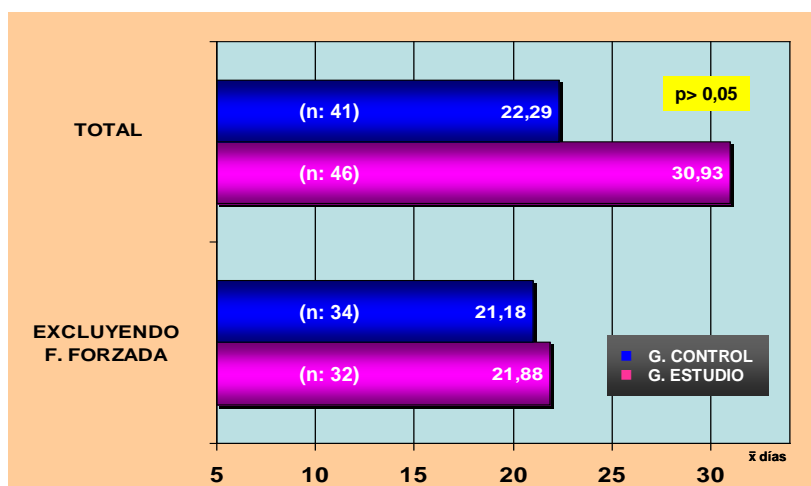


Figura 39: Días de ingreso en el Servicio de Neonatología

Al contabilizarse un único tiempo de ingreso promedio en las gestaciones múltiples de ambas muestras, en el total del grupo control (n: 32) dicha variable osciló entre 0 y 71 días, siendo la media de 17,99 días (DS 18,44; IC 11,34-24,64), mientras que en el total del grupo de estudio (n: 33) fluctuó entre 0 y 100 días, con un tiempo promedio de 23,4 días (DS 25,61; IC 14,32-32,49), no existiendo, asimismo, una diferencia con significación estadística.

De igual manera, al excluirse las gestaciones cuya finalización se veía condicionada por patologías independientes de la terapia uterolítica, en el grupo control (n: 28) este tiempo promedio seguía comprendido entre 0 y 71 días, siendo la media de 16,73 días (DS 19,18; IC 9,29-24,16). En el grupo de estudio, (n: 25) los márgenes fueron 0 y 66,5 días, con un tiempo de ingreso promedio de 13,8 días (DS 17,71; IC 6,49-21,11), sin que, igualmente, la diferencia tuviera significación estadística.

Para el conjunto de la muestra que constituye el grupo control (n: 49), se precisaron 914 días de ingreso en el Servicio de Neonatología, siendo el promedio de 18,65 días (DS 16,98; IC 13,78-23,53). Una vez excluido de la muestra del grupo de estudio el recién nacido que fallecía a las 23 horas de vida, en la misma (n: 57) se contabilizaron 1.423 días de ingreso, con una media de 24,96 días (DS 23,91; IC 18,62-31,31), no siendo la diferencia entre las medias estadísticamente significativa.

Del mismo modo, al excluirse las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 42) se registraron 720 días de ingreso en el Servicio de Neonatología, con un

promedio de 17,14 días (DS 17,55; IC 11,67-22,61), mientras que en el grupo de estudio (n: 43) fueron precisos 700 días de ingreso, alcanzando la media los 16,28 días (DS 17,84; IC 10,79-21,77), sin que tampoco tuviera significación estadística la diferencia entre las medias.

4.7.2. MORBILIDAD NEONATAL A CORTO PLAZO

La morbilidad neonatal a corto plazo incluía la necesidad de ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal y otras patologías.

Al estudiar de un modo global la presencia o no de morbilidad neonatal a corto plazo y la severidad de la misma, tanto en las muestras totales del grupo control y de estudio, como una vez excluidas las finalizaciones forzadas de ambas series, se observó la distribución que se representa en la Tabla 15.

MORBILIDAD (total)	GRUPO CONTROL (n: 49)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 58)	p
Ausente o leve	20 (40,82%)	32 (55,17%)	0,175 (NS)
Moderada o grave	29 (59,18%)	26 (44,83%)	
MORBILIDAD (excluy. f. forzadas)	GRUPO CONTROL (n: 42)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 43)	p
Ausente o leve	20 (47,62%)	31 (72,09%)	0,028
Moderada o grave	22 (52,38%)	12 (27,91%)	

Tabla 15: Morbilidad neonatal a corto plazo (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)

Al respecto, es importante resaltar que, si bien las diferencias que se encontraron al comparar las muestras totales no fueron estadísticamente significativas, cuando las comparaciones se hacían tras la exclusión de las finalizaciones forzadas por causa ajenas al tratamiento tocolítico, dichas diferencias sí tenían significación estadística ($p= 0,028$), pudiéndose constatar que en el grupo de estudio había una menor prevalencia de la morbilidad a corto

plazo moderada o grave, siendo más frecuente la morbilidad leve o la ausencia de morbilidad.

Sobre el total de las gestaciones, se encontró ausencia de morbilidad o morbilidad leve en 13 casos (40,62%) del grupo control (n: 32) y morbilidad moderada o grave en 19 (59,38%). En el grupo de estudio (n: 33) se observó ausencia de morbilidad o morbilidad leve en 18 casos (54,55%) y morbilidad moderada o grave en 15 (45,45%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Al no incluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) seguían siendo 13 (46,43%) los casos sin morbilidad o con morbilidad leve, y fueron 15 (53,57%) los que presentaron morbilidad moderada o grave. En el grupo de estudio (n: 25), asimismo, se contabilizaron, respectivamente, 18 (72%) y 7 (28%) casos, sin apreciarse, igualmente, diferencias estadísticamente significativas, si bien se advirtió una tendencia a la significación ($p= 0,093$).

El análisis individualizado de la morbilidad neonatal a corto plazo (ingreso en UCIN, días de ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal y otras patologías), tanto en las muestras totales de recién nacidos y gestaciones como después de excluirse los casos en los se producía la finalización forzada de la gestación por causas independientes del tratamiento tocolítico, arrojó los resultados que serán detallados a continuación (Figuras 40 y 41).

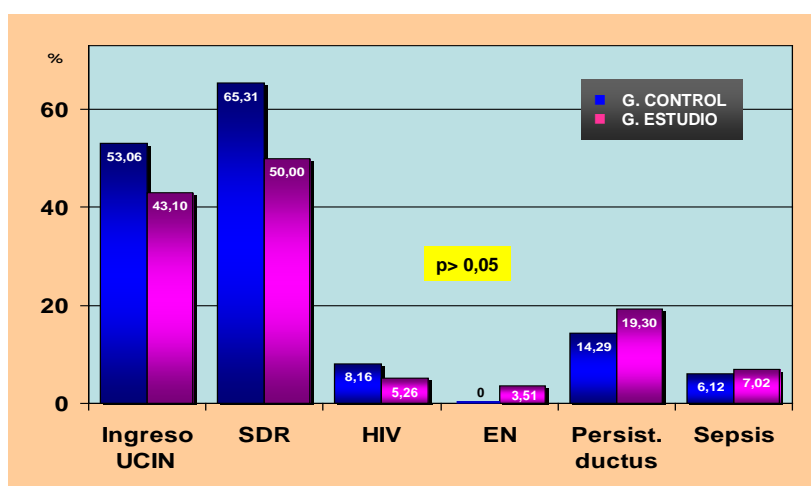


Figura 40: Morbilidad neonatal a corto plazo (total)

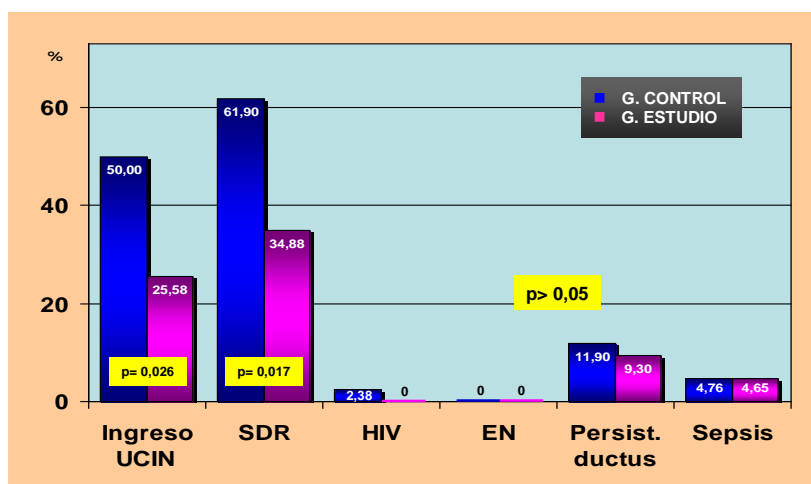


Figura 41: Morbilidad neonatal a corto plazo (excluyendo finalizaciones forzadas)

Ingreso en UCIN

Del total del grupo control (n: 49) ingresaron en la UCIN 26 recién nacidos (53,06%), mientras que del total del grupo de estudio (n: 58) lo hacían 25 neonatos (43,1%), no siendo la diferencia estadísticamente significativa (Figura 40).

Ahora bien, al excluirse las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 42) se contabilizaron 21 ingresos en la UCIN (50%) y en el de estudio (n: 43) solo 11 (25,58%), alcanzando la diferencia significación estadística (p= 0,026) (Figura 41).

Sobre el total de las gestaciones, del grupo control (n: 32) ingresaron en la UCIN uno o más recién nacidos procedentes de 18 embarazos (56,25%). En el grupo de estudio (n: 33) esto sucedía en 15 gestaciones (45,45%), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa.

Igualmente, al no incluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) fueron 14 (50%) los casos en los que algún recién nacido ingresó en la UCIN, mientras que esto solo sucedía en 7 casos (28%) del grupo de estudio (n: 25), si bien la diferencia no alcanzaba la significación estadística.

Días de ingreso en UCIN

El tiempo de ingreso en la UCIN de los 26 recién nacidos incluidos en el grupo control osciló entre 2 y 51 días, con una media de 8,19 días (DS 10,58; IC

3,92-12,47). En el grupo de estudio, excluyéndose el caso de la muerte neonatal a las 23 horas de vida, con una muestra de 24 neonatos, este tiempo de ingreso estaba comprendido entre 2 y 41 días, siendo la media de 11,58 días (DS 11,05; IC 6,92-16,25). La diferencia entre las medias no era estadísticamente significativa.

Al excluirse las finalizaciones forzadas, el tiempo de ingreso de los 21 neonatos del grupo control (n: 42) seguía comprendido entre 2 y 51 días, siendo el promedio de 8,29 días (DS 11,42; IC 3,09-13,48), mientras que para los 11 recién nacidos del grupo de estudio (n: 43) variaba entre 2 y 24 días, con un promedio de 7,27 días (DS 6,15; IC 3,14-11,4), sin que la diferencia entre las medias tampoco alcanzara la significación estadística.

Cuando se contabilizó un único tiempo de ingreso en UCIN promedio en las gestaciones múltiples de ambas muestras, en el grupo control (n: 18) dicho parámetro fluctuó entre 1 y 51 días, siendo la media de 8,34 días (DS 11,94; IC 2,41-14,28), mientras que en el grupo de estudio (n: 15) estaba comprendido entre 1 y 41 días, con un valor promedio de 10,96 días (DS 11,84; IC 4,4-17,51), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambas medias.

Al excluirse las gestaciones cuya finalización se veía condicionada por patologías independientes de la terapia uterolítica, en el grupo control (n: 14) este tiempo de ingreso en UCIN promedio seguía limitado entre 1 y 51 días, siendo la media de 9,26 días (DS 13,34; IC 1,56-16,97). En el grupo de estudio (n: 7) los márgenes ahora eran 1 y 17,5 días, con un tiempo medio de 5,64 días (DS 5,82; IC 0,26-11,03), no apreciándose tampoco una diferencia con significación estadística.

Síndrome de distrés respiratorio

En el total de la muestra del grupo control (n: 49) 32 recién nacidos (65,31%) fueron diagnosticados de SDR. En el total de la muestras del grupo de estudio (n: 58) esta complicación estaba presente en 29 neonatos (50%), no siendo la diferencia estadísticamente significativa (Figura 40).

En el grupo control, 13 casos se debían a una maladaptación pulmonar, 18 a membrana hialina y en 1 caso se asociaban membrana hialina y neumotórax. En

el grupo de estudio, 8 SDR se correlacionaron con una maladaptación pulmonar, 18 con membrana hialina y 3 con una infección respiratoria.

La distribución de los dos grupos, en cuanto a la severidad de esta complicación, se representa en la Tabla 16, no existiendo tampoco diferencias con significación estadística.

SDR (total)	GRUPO CONTROL (n: 49)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 58)	p
Ausente o leve	22 (44,90%)	35 (60,34%)	0,124 (NS)
Moderado o grave	27 (55,10%)	23 (39,66%)	

Tabla 16: Severidad del SDR en el total de ambas muestras

No obstante, cuando se excluyeron del estudio las referidas gestaciones que se tuvieron que finalizar anticipadamente y de manera obligada, en el grupo control (n: 42) se recogían 26 SDR (61,9%) y en el de estudio (n: 43) únicamente 15 (34,88%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,017$) (Figura 41).

En el grupo control, 10 casos se debían a una maladaptación pulmonar, 15 a membrana hialina y en 1 caso se asociaban membrana hialina y neumotórax. En el grupo de estudio, 5 SDR se relacionaron con una maladaptación pulmonar, 7 con membrana hialina y 3 con una infección respiratoria.

Asimismo, la distribución de los dos grupos, en virtud de la ausencia o carácter leve de esta complicación frente a su condición moderada o grave, que se encuentra representada en la Tabla 17, igualmente traducía unas diferencias con significación estadística ($p=0,014$).

SDR (excluy. f. forzadas)	GRUPO CONTROL (n: 42)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 43)	p
Ausente o leve	21 (50%)	33 (76,74%)	0,014
Moderado o grave	21 (50%)	10 (23,26%)	

Tabla 17: Severidad del SDR excluyendo las finalizaciones forzadas

Por otra parte, el análisis de la frecuencia del SDR con respecto, no ya al número de recién nacidos, como se ha hecho anteriormente, sino al total de gestaciones, constató que en el grupo control (n: 32) 20 embarazos (62,5%) presentaban esta complicación, mientras que en el grupo de estudio (n: 33) aparecía en 18 casos (54,55%). Y cuando se excluían del estudio las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 28) se encontró SDR en 16 gestaciones (57,14%) y en el grupo de estudio (n: 25) en 10 casos (40%), no existiendo en ambas comparaciones diferencias que alcanzaran la significación estadística.

Tal como sucedía anteriormente, en la Tabla 18 se puede apreciar que, al comparar las gestaciones totales de ambas muestras, en relación con la ausencia o carácter leve del SDR frente a su naturaleza moderada o grave, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, una vez que se excluían las finalizaciones forzadas por causas independientes y ajenas al tratamiento tocolítico, la formas más severas de esta patología fueron menos frecuentes en el grupo de estudio, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,048$).

SDR (gestaciones totales)	GRUPO CONTROL (n: 32)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 33)	p
Ausente o leve	13 (40,62%)	19 (57,58%)	0,217 (NS)
Moderado o grave	19 (59,38%)	14 (42,42%)	

SDR (excluy. f. forzadas)	GRUPO CONTROL (n: 28)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 25)	p
Ausente o leve	13 (46,43%)	19 (76%)	0,048
Moderado o grave	15 (53,57%)	6 (24%)	

Tabla 18: Gestaciones con SDR (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)

Hemorragia intraventricular

En el total del grupo control (n: 49) se registraron 4 HIV (8,16%), cuyos datos fundamentales eran los siguientes:

- Caso nº 6: Gestación gemelar. Finalización forzada en la semana 31+4 por RPBF del primer gemelo. Hemorragia subependimaria bilateral (grado I) en el segundo gemelo.
- Caso nº 18: Gestación gemelar. Finalización forzada en la semana 29+6 por RPBF del segundo gemelo. Hemorragia intraventricular bilateral (grado III A) en el primer gemelo y hemorragia intraventricular bilateral (grado II) en el segundo gemelo.
- Caso nº 19: Gestación simple. Fracaso del tratamiento tocolítico con parto en la semana 27+0. Hemorragia subependimaria derecha (grado I).

En el total del grupo de estudio, tras excluirse el neonato que fallecía a las 23 horas de vida (n: 57), se contabilizaron 3 HIV (5,26%), que corresponden a los siguientes casos:

- Caso nº 13: Gestación simple. Finalización forzada en la semana 26+4 por metrorragia. Hemorragia subependimaria bilateral (grado I).
- Caso nº 22: Gestación simple. Finalización forzada en la semana 25+2 por corioamnionitis clínica. Hemorragia intraventricular derecha (grado II).
- Caso nº 32: Gestación simple. Finalización forzada en la semana 29+6 por RPBF. Hemorragia subependimaria izquierda (grado I).

La diferencia entre las frecuencias de esta complicación en las muestras totales de los grupos control y de estudio (8,16% frente a 5,26%) no era estadísticamente significativa (Figura 40).

Cuando no se incluyeron los casos que se tuvieron que terminar anticipadamente y con carácter forzoso, en el grupo control (n: 42) se registró una sola HIV (2,38%), que corresponde al caso nº 19, mientras que en el grupo de estudio (n: 43) no había ninguna, no siendo, igualmente, la diferencia estadísticamente significativa (Figura 41).

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) se encontraron 3 casos (9,38%) con esta complicación y en el grupo de estudio (n: 33) otros 3 (9,09%), no existiendo, asimismo, una diferencia que alcanzara la significación estadística.

Al excluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) únicamente en un caso (3,57%) existía HIV, mientras que en el grupo de estudio (n: 25) no había ninguno, sin que tampoco la diferencia fuera estadísticamente significativa.

Enterocolitis necrotizante

En el total del grupo control (n: 49) ningún neonato presentó esta complicación. En el total del grupo de estudio, una vez excluido el recién nacido que fallecía en el posparto inmediato (n: 57), esta patología estaba presente en 2 casos (3,51%). En concreto, se trataba de 2 recién nacidos procedentes de una gestación triple que se finalizó anticipadamente por una metrorragia intensa en la semana 29+6. Además de la EN, ambos recién nacidos presentaron diferentes complicaciones y, entre ellas, persistencia del *ductus* arterioso, que fue tratada en los dos neonatos mediante un ciclo de ibuprofeno, si bien en un caso era necesario el tratamiento quirúrgico. Con respecto a la EN, uno de los recién nacidos solo precisó tratamiento médico, pero el otro requirió tratamiento quirúrgico. La diferencia entre las frecuencias de esta complicación en las muestras totales de los grupos control y de estudio no era estadísticamente significativa (Figura 40).

Al excluirse las finalizaciones forzadas, tanto en el grupo control (n: 42) como en el de estudio (n: 43), no existía ningún caso de EN (Figura 41).

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) no había ningún caso con esta complicación y en el grupo de estudio (n: 33) solo 1 (3,03%), no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Igualmente, cuando no se incluían las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, tanto en el grupo control (n: 28) como en el de estudio (n: 25) no había ningún recién nacido con esta patología.

Persistencia del *ductus* arterioso

Este tipo de morbilidad, en el total del grupo control (n: 49) estaba presente en 7 recién nacidos (14,29%), mientras que en la totalidad del grupo de estudio (n: 57) se hacía el diagnóstico de *ductus* persistente en 11 neonatos (19,3%), no siendo la diferencia estadísticamente significativa (Figura 40).

De los 7 casos del grupo control, 2 se resolvían sin necesidad de ningún tratamiento, 3 precisaron tratamiento médico con indometacina y en 2 neonatos se recurría a su corrección quirúrgica. Con respecto a los 11 casos del grupo de estudio, en 4 recién nacidos se producía el cierre espontáneo, 6 casos requirieron

tratamiento médico con ibuprofeno y en 1 caso se llevó a cabo su ligadura quirúrgica.

Al excluirse las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 42) se incluían 5 casos (11,9%) con persistencia del *ductus* arterioso y en el grupo de estudio (n: 43) 4 (9,3%), no apreciándose, igualmente, una diferencia con significación estadística (Figura 41).

El estudio pormenorizado de los 11 casos con persistencia del *ductus* arterioso pertenecientes al grupo de estudio demostró que se correspondían con 7 gestaciones (3 gestaciones simples, 3 gestaciones gemelares con afectación de ambos fetos y 1 gestación triple con 2 recién nacidos comprometidos), estando la edad gestacional en el momento del parto comprendida entre 25+2 y 31+0 semanas, con una edad gestacional media de 29+0 semanas (DS 2,19; IC 26,99-31,04). La duración de la tocolisis de mantenimiento había fluctuado entre 6 y 31 días, pero es importante destacar que en los 7 casos el parto se producía el mismo día en el que se suspendía la tocolisis de mantenimiento, correspondiéndose con 5 finalizaciones forzadas (en 2 gestaciones por RPBF, en otras 2 por metrorragia intensa y en 1 caso por corioamnionitis clínica) y 2 fracasos terapéuticos. De estos 11 recién nacidos, 7 eran varones y 4 eran hembras, y todos ellos presentaron un SDR.

Por el contrario, en las restantes 26 gestaciones del grupo de estudio, que englobaban 46 neonatos, y en las que no existía esta complicación, la edad gestacional al nacimiento osciló entre 29+5 y 40+2 semanas, siendo la edad gestacional promedio de 34+5 semanas (DS 2,93; IC 33,59-35,96), apreciándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con respecto a la media de la edad gestacional en el momento del parto observada en el grupo de casos con persistencia del *ductus* arterioso. Asimismo, el periodo de latencia comprendido entre la suspensión de la tocolisis de mantenimiento y el parto fluctuaba entre 0 (5 casos) y 86 días, con un tiempo promedio de 20,81 días, siendo también la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Igualmente, de los 46 neonatos sin persistencia del *ductus* arterioso, solo 18 (39,13%) presentaron un SDR, frente al 100% de los recién nacidos con persistencia del *ductus* arterioso, teniendo la diferencia, de igual modo, significación estadística ($p < 0,001$).

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) se contabilizaron 7 de las mismas (21,88%) con esta complicación y en el grupo de estudio (n: 33) otras 7 (21,21%), sin que la diferencia observada fuera estadísticamente significativa.

Al excluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) quedaron reducidos a 5 (17,86%) los embarazos con dicha patología, y en el grupo de estudio (n: 25) solo 2 gestaciones (8%) presentaron este tipo de morbilidad, sin que tampoco se apreciara una diferencia con significación estadística.

Sepsis neonatal

En el total del grupo control (n: 49) fueron diagnosticadas 3 sepsis neonatales (6,12%). Se trataba, en todos los casos, de sepsis tardías, que aparecían a los 6, 9 y 12 días de vida. Los gérmenes responsables eran, respectivamente, los siguientes: *Enterobacter cloacae*; la asociación de *Staphylococcus coagulasa* (-) y *Escherichia coli*; y, en el tercer caso, *Streptococcus coagulasa* (-). En la totalidad del grupo de estudio (n: 57) esta complicación se presentaba en 4 neonatos (7,02%). En 2 recién nacidos procedentes de una misma gestación gemelar la infección se manifestó muy precozmente, en las primeras horas de vida, estando ambos cuadros causados por *Escherichia coli*. En los otros 2 casos, las sepsis eran tardías, apareciendo a los 4 y 10 días de vida y estando ocasionadas, respectivamente, por *Staphylococcus coagulasa* (-) y *Pseudomona*. Al comparar ambas muestras no se demostró una diferencia estadísticamente significativa en lo referente a la frecuencia de esta complicación (Figura 40).

Asimismo, al excluirse las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 42) se registraron 2 sepsis neonatales (4,76%) y en el de estudio (n: 43) otras 2 (4,65%), no apreciándose tampoco una diferencia que alcanzara la significación estadística (Figura 41).

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) se contabilizaron 3 embarazos con sepsis neonatal (9,38%) y en el grupo de estudio (n: 33) otros 3 (9,09%), sin que la diferencia fuera, de igual manera, estadísticamente significativa.

Finalmente, al excluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada y por causas ajenas al tratamiento tocolítico, en el grupo control (n: 28) únicamente en 2 casos (7,14%) se observó esta patología, mientras que en el grupo de estudio (n: 25) solo en 1 gestación (4%) se asociaba esta complicación, sin que tampoco se apreciara una diferencia estadísticamente significativa.

Otra morbilidad

En el apartado “otra morbilidad” se incluyeron patologías diferentes a las analizadas con anterioridad, habiéndose dividido en “menores” (anemia, ictericia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, policitemia, pequeña ectasia pielocalicial, etc.) y “mayores” (inestabilidad hemodinámica, coagulopatía, neumotórax, comunicación interventricular, retinopatía, displasia broncopulmonar, hiperecogenicidad periventricular al alta, etc.).

Al respecto, en la serie total del grupo control (n: 49) se contabilizaron 14 neonatos (28,57%) que no presentaban “otra morbilidad” -8 de ellos sin morbilidad alguna y 6 que sí tenían alguna o algunas de las patologías incluidas en los apartados anteriores- y 35 recién nacidos (71,43%) en los que sí estaba presente. Esta morbilidad fue considerada “menor” en 21 casos (42,86% del total) y “mayor” en 14 (28,57% del total). En concreto, las patologías más significativas fueron 1 caso de displasia broncopulmonar moderada (fracaso del tratamiento tocolítico con parto en la semana 25+6) y 8 casos de hiperecogenicidad periventricular al alta hospitalaria, si bien en todos los neonatos eran formas leves de esta complicación.

En la muestra total del grupo de estudio (n: 58), 16 recién nacidos (27,59%) estaban libres de “otra morbilidad” -12 sin ninguna patología y 4 con patologías de las anteriormente referidas-, mientras que 42 neonatos (72,41%) sí la presentaban, siendo “menor” en 25 casos (43,1% del total) y “mayor” en 17 (29,31% del total). Como patologías severas más relevantes han de mencionarse 1 caso de retinopatía estadio I (finalización forzada de la gestación en la semana 29+6), 1 caso de displasia broncopulmonar leve (finalización forzada de la gestación en la semana 25+2) y 11 casos de hiperecogenicidad periventricular al alta hospitalaria, siendo leves 8 y leves-moderadas 3. Las comparaciones entre

ambos grupos no mostraron diferencias que alcanzaran la significación estadística (Tabla 19).

Cuando se excluían las finalizaciones forzadas, en el grupo control (n: 42) seguían siendo 14 (33,33%) los neonatos sin “otra morbilidad” y 28 (66,67%) los recién nacidos en los que sí existía, siendo “menor” en 18 casos (42,86% del total) y “mayor” en 10 (23,81% del total), con 1 neonato con displasia broncopulmonar y 6 con hiperecogenicidad periventricular leve. Paralelamente, en el grupo de estudio (n: 43) había 14 recién nacidos (32,56%) sin “otra morbilidad” y 29 (67,44%) en los que sí estaba presente, siendo “menor” en 21 neonatos (48,84% del total) y “mayor” en 8 (18,6% del total), destacándose como lo más llamativo la presencia de 6 casos de hiperecogenicidad periventricular, 5 de ellas leves y 1 leve-moderada. Asimismo, el análisis estadístico no demostró diferencias significativas (Tabla 19).

OTRA MORBILIDAD (total)	GRUPO CONTROL (n: 49)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 58)	p
Ausente	14 (28,57%)	16 (27,59%)	1,000 (NS)
Presente	35 (71,43%)	42 (72,41%)	

OTRA MORBILIDAD (excluy. f. forzadas)	GRUPO CONTROL (n: 42)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 43)	p
Ausente	14 (33,33%)	14 (32,56%)	1,000 (NS)
Presente	28 (66,67%)	29 (67,44%)	

Tabla 19: Otra morbilidad (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)

Sobre el total de las gestaciones, en el grupo control (n: 32) se registraron 8 embarazos sin “otra morbilidad” (25%) y 24 gestaciones (75%) con morbilidad de este tipo, que fue clasificada como “menor” en 13 casos (40,63% del total) y como “mayor” en 11 (34,38% del total). En el grupo de estudio (n: 33) se incluían 10 embarazos sin “otra morbilidad” (30,3%) y 23 gestaciones (69,7%) en las que había constancia de la misma, siendo “menor” en 12 casos (36,36% del total) y “mayor” en 11 (33,33% del total). Las comparaciones entre las distintas

frecuencias evaluadas no constataron, igualmente, diferencias con significación estadística.

Por último, al excluirse las gestaciones que se tuvieron que finalizar de manera forzada, en el grupo control (n: 28) seguían registrándose 8 embarazos sin “otra morbilidad” (28,57%) y 20 gestaciones (71,43%) que sí la presentaron, siendo “menor” en 12 casos (42,86% del total) y “mayor” en 8 (28,57% del total). El grupo de estudio (n: 25) estaba constituido por los mismos 10 embarazos sin “otra morbilidad” (40%) y 15 gestaciones (60%) en las que sí existía, siendo clasificada como “menor” en 11 casos (44% del total) y como “mayor” en 4 (16% del total), sin que tampoco se apreciaran diferencias estadísticamente significativas.

4.7.3. MORTALIDAD PERINATAL

La mortalidad perinatal global fue muy similar en ambas muestras. En el grupo control (n: 50) se contabilizó una única muerte fetal intraparto, de modo que dicha mortalidad fue del 20‰ nacidos. En el grupo de estudio (n: 58) también se producía una sola muerte fetal, en este caso neonatal precoz, siendo la mortalidad perinatal global del 17,24‰ nacidos, sin que la diferencia alcanzara la significación estadística (Figura 42).

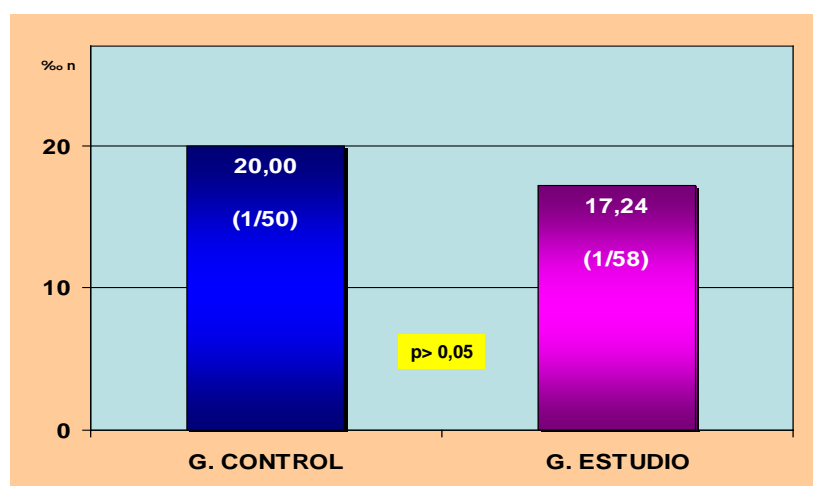


Figura 42: Mortalidad perinatal global

Los datos fundamentales de ambas muertes perinatales se encuentran recogidos en el apartado 4.5.5.

4.8. RESULTADOS EN VIRTUD DE LA ESTRATIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

4.8.1. GESTACIONES SIMPLES Y MÚLTIPLES DEL GRUPO DE ESTUDIO

Características obstétricas de las pacientes

El grupo de estudio estaba constituido por 11 gestaciones simples (33,33%) y 22 gestaciones múltiples (66,67%), a expensas de 19 embarazos gemelares y 3 embarazos triples.

Las características obstétricas de ambas muestras están reflejadas en la Tabla 20, y constatan que son homogéneas, excepto por el hecho de que el inicio de la APP se producía dos semanas más tarde en las gestaciones múltiples, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$).

CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS	G. SIMPLES (n: 11)	G. MÚLTIPLES (n: 22)	p
Edad materna (años) (media, DS)	32,91 ± 5,74	31,68 ± 6,14	0,687 (NS)
Paridad (PMP / MTP) (n, %)	9 (81,82%) / 2 (18,18%)	15 (68,18%) / 7 (31,82%)	0,414 (NS)
Inicio APP (sem) (media, DS)	25,83 ± 1,89	27,73 ± 1,97	0,023
Bishop inicial (media, DS)	4,64 ± 2,46	4,18 ± 1,62	0,772 (NS)
Longitud cérvix (mm) (media, DS)	21,91 ± 9,12	20,82 ± 9,61	0,760 (NS)
Factores desfavorables (n, %)	5 (45,45%)	3 (13,64%)	0,082 (NS)

Tabla 20: Características obstétricas de ambas muestras

Los factores desfavorables encontrados en ambos subgrupos de pacientes fueron los siguientes: RPMP, metrorragia, prolapso de la bolsa amniótica, polihidramnios y malformación uterina. Su distribución se expone en la Tabla 21, destacándose que, en la muestra de gestaciones simples, una paciente reunía dos factores de riesgo y otra presentaba tres.

FACTORES DESFAVORABLES	G. SIMPLES (n: 11)	G. MÚLTIPLES (n: 22)	p
Ausentes	6 (54,55%)	19 (86,36%)	0,082 (NS)
Presentes	5 (45,45%)	3 (13,64%)	
- RPMP	3	1	0,097 (NS)
- Metrorragia	1	1	1,000 (NS)
- Prolapso de bolsa	3	0	0,030
- Polihidramnios	0	1	1,000 (NS)
- Malformación uterina	1	0	0,333 (NS)

Tabla 21: Factores desfavorables de ambas muestras

Aunque en el subgrupo de gestaciones simples, el 45,45% de ellas tenían factores de riesgo, frente a solo el 13,64% en las gestaciones múltiples, la diferencia no era estadísticamente significativa. De hecho, el prolapso de la bolsa amniótica fue el único factor de riesgo con una mayor prevalencia, siendo significativamente más frecuente en los embarazos únicos ($p=0,030$).

Calificación del tratamiento tocolítico

En el subgrupo de las 11 gestaciones simples, 8 casos (72,73%) fueron calificados como exitosos y los 3 restantes (27,27%) como finalizaciones forzadas, no existiendo ningún fracaso terapéutico (Figura 43).

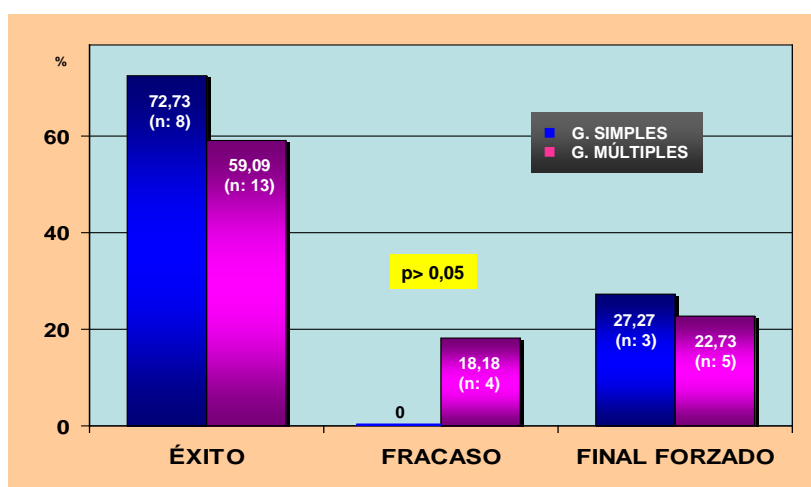


Figura 43: Calificación del tratamiento tocolítico en ambas muestras

Con respecto a la muestra de los 22 embarazos múltiples, los casos considerados exitosos eran 13 (59,09%), mientras que 5 (22,73%) fueron calificados como finalizaciones forzadas y otros 4 (18,18%) como fracasos del tratamiento tocolítico. Esto supone que la totalidad de los casos definidos como fracasos de la tocolisis de mantenimiento solamente acontecían en gestaciones múltiples.

No obstante, el análisis estadístico no demostró diferencias significativas en cuanto a la distribución de los diferentes apartados calificativos.

Duración de las etapas del tratamiento tocolítico

Al analizar las duraciones medias de las diferentes etapas del tratamiento tocolítico observadas en ambos subgrupos, tanto sobre el total de las muestras como una vez excluidas las finalizaciones forzadas, se registraron los resultados representados en la Tabla 22.

ETAPAS (casos totales)	G. SIMPLES (n: 11)	G. MÚLTIPLES (n: 22)	p
Tocolisis de choque	6,45 días (DS 6,38; IC 2,17-10,74)	7,91 días (DS 3,96; IC 6,15-9,67)	0,172 (NS)
Tocolisis de mantenimiento	20,27 días (DS 11,88; IC 12,29-28,25)	23,45 días (DS 13,61; IC 17,42-29,49)	0,444 (NS)
Periodo de latencia	37,91 días (DS 30,42; IC 17,47-58,34)	5,64 días (DS 10,90; IC 0,80-10,47)	0,013

ETAPAS (excluyendo f. forzadas)	G. SIMPLES (n: 8)	G. MÚLTIPLES (n: 17)	p
Tocolisis de choque	8,13 días (DS 6,81; IC 2,43-13,82)	6,94 días (DS 3,51; IC 5,14-8,75)	0,837 (NS)
Tocolisis de mantenimiento	23,38 días (DS 11,62; IC 13,66-33,09)	25,00 días (DS 14,81; IC 17,39-32,61)	0,838 (NS)
Periodo de latencia	52,13 días (DS 21,79; IC 33,90-70,35)	7,24 días (DS 12,00; IC 1,07-13,40)	< 0,001

Tabla 22: Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en ambas muestras

Estos resultados confirman que los tiempos empleados en las tocolisis de choque y de mantenimiento fueron muy semejantes en las gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio, tanto al evaluar las muestras totales de ambos subgrupos de pacientes como tras la exclusión de aquellas casos que se tuvieron que finalizar anticipadamente y por causas ajenas al tratamiento tocolítico, sin que se apreciaran diferencias con significación estadística.

Sin embargo, la duración del periodo de latencia, una vez finalizado el tratamiento tocolítico de mantenimiento y hasta que se producía el parto, fue mucho mayor en el caso de los embarazos únicos, con diferencias estadísticamente significativas en el total de las muestras ($p=0,013$) y después de la exclusión de las finalizaciones forzadas ($p<0,001$).

Finalmente, también se debe destacar que, al comparar el total de las muestras, en las gestaciones simples la tocolisis de mantenimiento se finalizaba antes que en los embarazos múltiples. Así, en las gestaciones únicas, esta terapia se daba por terminada entre las semanas 25+2 y 32+1, siendo la media de 29+3 semanas (DS 2,13; IC 27,99-30,85). Por el contrario, en los embarazos múltiples esta circunstancia se producía más tarde, entre las semanas 29+5 y 34+0, con una edad gestacional promedio de 32+0 semanas (DS 1,54; IC 31,38-32,75), siendo la diferencia entre las medias estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Eficacia del tratamiento tocolítico

El análisis de la eficacia del tratamiento tocolítico se fundamentó en el estudio de las siguientes variables: edad gestacional en el momento del parto, peso de los recién nacidos, tiempo transcurrido desde el comienzo de la APP hasta el parto e índice de Richter, tanto para el global de ambas muestras como una vez excluidas las finalizaciones forzadas (Tabla 23).

De los resultados obtenidos se puede deducir que la estrategia terapéutica empleada en el grupo de estudio fue más eficaz en las gestaciones simples que en los embarazos múltiples, con diferencias estadísticamente significativas en todas las variables analizadas, excepto la edad gestacional en el momento del parto al comparar las muestras totales. Aun así, en el grupo de gestaciones simples hubo 5 partos a término (45,45%) y en el de gestaciones múltiples solo 1 (4,55%), teniendo la diferencia significación estadística ($p=0,009$).

VARIABLES (casos totales)	G. SIMPLES (11 madres) (11 r.n.)	G. MÚLTIPLES (22 madres) (47 r.n.)	p
Edad gestacional parto (media, DS e IC)	34,92 sem (DS 5,36; IC 31,32-38,52)	32,87 sem (DS 2,27; IC 31,86-33,88)	0,072 (NS)
Peso al nacimiento (media, DS e IC)	2.453,09 g (DS 884,25; IC 1.859-3.047)	1.803,74 g (DS 437,27; IC 1.675-1.932)	0,012
Tiempo inicio APP-parto (media, DS e IC)	64,63 días (DS 35,55; IC 40,75-88,52)	37,00 días (DS 15,03; IC 30,34-43,66)	0,031
Índice de Richter (media, DS e IC)	251,44 (DS 140,49; IC 157,05-345,82)	135,66 (DS 60,49; IC 108,84-162,48)	0,028

VARIABLES (excluyendo f. forzadas)	G. SIMPLES (8 madres) (8 r.n.)	G. MÚLTIPLES (17 madres) (35 r.n.)	p
Edad gestacional parto (media, DS e IC)	37,80 sem (DS 2,16; IC 36,00-39,60)	33,53 sem (DS 2,14; IC 32,43-34,63)	0,001
Peso al nacimiento (media, DS e IC)	2.947,50 g (DS 234,81; IC 2.751-3.144)	1.958,40 g (DS 380,69; IC 1.828-2.089)	< 0,001
Tiempo inicio APP-parto (media, DS e IC)	83,64 días (DS 16,40; IC 69,92-97,33)	39,18 días (DS 16,50; IC 30,69-47,66)	< 0,001
Índice de Richter (media, DS e IC)	324,18 (DS 73,97; IC 262,34-386,02)	142,62 (DS 67,24; IC 108,05-177,19)	< 0,001

Tabla 23: Eficacia del tratamiento tocolítico en ambas muestras

Resultados perinatales

Con el propósito de evaluar los resultados perinatales, se estudiaron las siguientes variables: necesidad de ingreso en el Servicio de Neonatología, morbilidad moderada o grave global, ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal, otras patologías neonatales y mortalidad perinatal global.

Todas estas variables fueron analizadas tanto en la totalidad de ambas muestras (Tabla 24) como una vez excluidas las finalizaciones forzadas por causas independientes de la terapia tocolítica (Tabla 25).

VARIABLES (casos totales)	G. SIMPLES (11 r.n.)	G. MÚLTIPLES (47/46 r.n.)	p
Ingreso S. Neonatología (n, %)	3 (27,27%)	44 (93,62%)	< 0,001
Morbilidad moderada/grave (n, %)	3 (27,27%)	23 (48,94%)	0,314
Ingreso en UCIN (n, %)	3 (27,27%)	22 (46,81%)	0,320
SDR (n, %)	3 (27,27%)	26 (55,32%)	0,179
HIV (n, %)	3 (27,27%)	0	0,006
EN (n, %)	0	2 (4,35%)	1,000
Persistencia del <i>ductus</i> (n, %)	3 (27,27%)	8 (17,39%)	0,429
Sepsis (n, %)	1 (9,09%)	3 (6,52%)	1,000
Otra morbilidad (n, %)	3 (27,27%)	39 (82,98%)	< 0,001
Mortalidad perinatal global (n, ‰ n)	0	1 (21,28‰ n)	1,000

Tabla 24: Resultados perinatales (total de ambas muestras)

VARIABLES (excluyendo f. forzadas)	G. SIMPLES (8 r.n.)	G. MÚLTIPLES (35 r.n.)	p
Ingreso S. Neonatología (n, %)	0	32 (91,43%)	< 0,001
Morbilidad moderada/grave (n, %)	0	12 (34,29%)	0,082
Ingreso en UCIN (n, %)	0	11 (31,43%)	0,090
SDR (n, %)	0	15 (42,86%)	0,036
HIV (n, %)	0	0	—
EN (n, %)	0	0	—
Persistencia del <i>ductus</i> (n, %)	0	4 (11,43%)	1,000
Sepsis (n, %)	0	2 (5,71%)	1,000
Otra morbilidad (n, %)	0	29 (82,86%)	< 0,001
Mortalidad perinatal global (n, ‰ n)	0	0	—

Tabla 25: Resultados perinatales (excluidas las finalizaciones forzadas)

El examen de todas estas variables confirmó que los resultados perinatales, en términos generales, fueron mejores en los embarazos únicos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el número de ingresos en el Servicio de Neonatología, la presencia de otra morbilidad y la incidencia de SDR, si bien en este último caso solo tras no contabilizarse las finalizaciones forzadas.

La excepción a estos resultados más desfavorables en las gestaciones múltiples se encontraba en la incidencia de HIV, la cual fue más frecuente en las gestaciones simples, con significación estadística ($p=0,006$). En concreto, estas HIV se producían en los 3 casos en los que los embarazos únicos se tuvieron que interrumpir de manera forzada.

4.8.2. GESTACIONES SIMPLES DE AMBAS MUESTRAS

Características obstétricas de las pacientes

En el total del grupo control se contabilizaban 18 gestaciones simples y en el total del grupo de estudio 11.

Las características obstétricas de ambas muestras están reflejadas en la Tabla 26, y constatan su homogeneidad, sin que en ninguna variable se apreciara una diferencia con significación estadística.

CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS	G. CONTROL (n: 18)	G. DE ESTUDIO (n: 11)	p
Edad materna (años) (media, DS)	33,06 \pm 5,85	32,91 \pm 5,74	0,857 (NS)
Paridad (PMP / MTP) (n, %)	10 (55,56%) / 8 (44,44%)	9 (81,82%) / 2 (18,18%)	0,234 (NS)
Inicio APP (sem) (media, DS)	27,84 \pm 2,71	25,83 \pm 1,89	0,076 (NS)
Bishop inicial (media, DS)	3,44 \pm 1,54	4,64 \pm 2,46	0,221 (NS)
Longitud cérvix (mm) (media, DS)	26,78 \pm 7,89	21,91 \pm 9,12	0,143 (NS)
Factores desfavorables (n, %)	10 (55,56%)	5 (45,45%)	0,710 (NS)

Tabla 26: Características obstétricas de las gestaciones simples

Los factores desfavorables encontrados en ambos subgrupos de pacientes fueron los siguientes: RPMP, metrorragia, prolapso de la bolsa amniótica, malformación uterina y conización cervical. Su distribución se expone en la Tabla 27, destacándose que en la muestra del grupo control cuatro pacientes aunaban dos factores de riesgo, y que en la muestra del grupo de estudio una gestante reunía dos factores de riesgo y en otra se asociaban tres de ellos.

FACTORES DESFAVORABLES	G. CONTROL (n: 18)	G. DE ESTUDIO (n: 11)	p
Ausentes	8 (44,44%)	6 (54,55%)	0,710 (NS)
Presentes	10 (55,56%)	5 (45,45%)	
- RPMP	6	3	1,000 (NS)
- Metrorragia	7	1	0,110 (NS)
- Prolapso de bolsa	0	3	0,045
- Malformación uterina	0	1	0,379 (NS)
- Conización	1	0	1,000 (NS)

Tabla 27: Factores desfavorables en las gestaciones simples

El análisis estadístico demostró que las proporciones de gestaciones con factores de riesgo asociados eran similares en ambas muestras, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa; e igual sucedía con la distribución de estos, salvo el prolapso de la bolsa amniótica, el cual fue más frecuente en los embarazos únicos del grupo de estudio, con una diferencia que alcanzaba la significación estadística ($p=0,045$).

Calificación del tratamiento tocolítico

En el grupo control, 12 casos (66,67%) eran calificados como éxitos terapéuticos, 4 (22,22%) como fracasos y 2 (11,11%) como finalizaciones forzadas. Frente a ellos, en el grupo de estudio, 8 casos (72,73%) fueron definidos como exitosos y 3 (27,27%) como finalizaciones forzadas, no existiendo ningún fracaso terapéutico.

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en la distribución de los respectivos apartados calificativos (Figura 44).

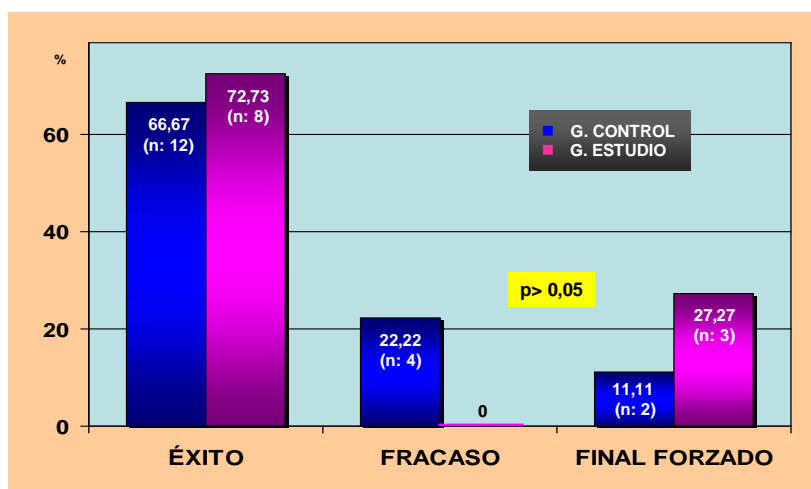


Figura 44: Calificación del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples

Duración de las etapas del tratamiento tocolítico

Al analizar las duraciones medias de las sucesivas etapas del tratamiento tocolítico observadas en las gestaciones simples de los grupos control y de estudio, tanto sobre el total de las muestras como una vez excluidas las finalizaciones forzadas, se registraron los resultados que se encuentran recogidos en la Tabla 28.

Dichos resultados traducen que los tiempos empleados en cada una de las etapas del tratamiento tocolítico eran muy diferentes, en relación con la estrategia terapéutica seguida. Así, en primer lugar, se constató que el tiempo consumido en la tocolisis de choque fue mucho mayor en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas en ambas situaciones ($p= 0,003$ y $p= 0,018$, respectivamente). En segundo lugar, y en virtud de que solo se administraba tocolisis de mantenimiento en el grupo de estudio, en esta cohorte de pacientes se producía una ganancia de tiempo de la que no se beneficiaba el grupo control. Y en tercer lugar, se comprobó que el periodo de latencia hasta el parto, una vez suspendida la medicación tocolítica, fue muy superior en el grupo de estudio, aunque la diferencia solo era estadísticamente significativa ($p= 0,018$) cuando se excluían las finalizaciones forzadas. Como consecuencia de todo ello, el tiempo

que transcurría desde el inicio de la APP hasta el parto fue significativamente mayor en el grupo de estudio, tal como se podrá apreciar a continuación.

ETAPAS (casos totales)	G. CONTROL (n: 18)	G. DE ESTUDIO (n: 11)	p
Tocolisis de choque	15,78 días (DS 10,48; IC 10,57-20,99)	6,45 días (DS 6,38; IC 2,17-10,74)	0,003
Tocolisis de mantenimiento	—	20,27 días (DS 11,88; IC 12,29-28,25)	—
Periodo de latencia	21,50 días (DS 25,02; IC 9,06-33,94)	37,91 días (DS 30,42; IC 17,47-58,34)	0,310 (NS)

ETAPAS (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (n: 16)	G. DE ESTUDIO (n: 8)	p
Tocolisis de choque	16,69 días (DS 10,79; IC 10,94-22,44)	8,13 días (DS 6,81; IC 2,43-13,82)	0,018
Tocolisis de mantenimiento	—	23,38 días (DS 11,62; IC 13,66-33,09)	—
Periodo de latencia	23,81 días (DS 25,63; IC 10,15-37,47)	52,13 días (DS 21,79; IC 33,90-70,35)	0,018

Tabla 28: Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples

Eficacia del tratamiento tocolítico

Para evaluar la eficacia del tratamiento tocolítico se estudiaron, de nuevo, las siguientes variables: edad gestacional en el momento del parto, peso de los recién nacidos, tiempo transcurrido desde el comienzo de la APP hasta el parto e índice de Richter, tanto para el global de ambas muestras como una vez excluidas las finalizaciones forzadas (Tabla 29).

Los resultados obtenidos permiten afirmar que la estrategia terapéutica empleada en las gestaciones simples del grupo de estudio fue más eficaz que la tocolisis convencional utilizada en los embarazos únicos del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas en la gran mayoría de las variables analizadas.

VARIABLES (casos totales)	G. CONTROL (18 madres) (18 r.n.)	G. DE ESTUDIO (11 madres) (11 r.n.)	p
Edad gestacional parto (media, DS e IC)	33,08 sem (DS 4,12; IC 31,03-35,12)	34,92 sem (DS 5,36; IC 31,32-38,52)	0,184 (NS)
Peso al nacimiento (media, DS e IC)	1.901,17 g (DS 615,37; IC 1.595-2.207)	2.453,09 g (DS 884,25; IC 1.859-3.047)	0,031
Tiempo inicio APP-parto (media, DS e IC)	37,28 días (DS 28,13; IC 23,29-51,26)	64,63 días (DS 35,55; IC 40,75-88,52)	0,050 (NS)
Índice de Richter (media, DS e IC)	137,21 (DS 107,09; IC 83,96-190,47)	251,44 (DS 140,49; IC 157,05-345,82)	0,039

VARIABLES (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (16 madres) (16 r.n.)	G. DE ESTUDIO (8 madres) (8 r.n.)	p
Edad gestacional parto (media, DS e IC)	33,60 sem (DS 3,99; IC 31,47-35,72)	37,80 sem (DS 2,16; IC 36,00-39,60)	0,008
Peso al nacimiento (media, DS e IC)	1.996,13 g (DS 562,69; IC 1.696-2.296)	2.947,50 g (DS 234,81; IC 2.751-3.144)	< 0,001
Tiempo inicio APP-parto (media, DS e IC)	40,50 días (DS 28,21; IC 25,47-55,53)	83,64 días (DS 16,40; IC 69,92-97,33)	0,002
Índice de Richter (media, DS e IC)	148,96 (DS 107,93; IC 91,45-206,47)	324,18 (DS 73,97; IC 262,34-386,02)	0,002

Tabla 29: Eficacia del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples

Resultados perinatales

Las variables perinatales estudiadas, al igual que se hizo en el apartado anterior, fueron las siguientes: necesidad de ingreso en el Servicio de Neonatología, morbilidad moderada o grave global, ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal, otras patologías neonatales y mortalidad perinatal global.

Dichas variables se analizaron tanto en la totalidad de ambas muestras (Tabla 30) como una vez excluidas las finalizaciones forzadas por causas ajenas al tratamiento tocolítico (Tabla 31).

VARIABLES (casos totales)	G. CONTROL (17 r.n.)	G. DE ESTUDIO (11 r.n.)	p
Ingreso S. Neonatología (n, %)	13 (76,47%)	3 (27,27%)	0,019
Morbilidad moderada/grave (n, %)	8 (47,06%)	3 (27,27%)	0,435
Ingreso en UCIN (n, %)	7 (41,18%)	3 (27,27%)	0,689
SDR (n, %)	9 (52,94%)	3 (27,27%)	0,253
HIV (n, %)	1 (5,88%)	3 (27,27%)	0,269
EN (n, %)	0	0	—
Persistencia del <i>ductus</i> (n, %)	2 (11,76%)	3 (27,27%)	0,353
Sepsis (n, %)	1 (5,88%)	1 (9,09%)	1,000
Otra morbilidad (n, %)	12 (70,59%)	3 (27,27%)	0,051
Mortalidad perinatal global (n, ‰ n)	1 (58,82‰ n)	0	1,000

Tabla 30: Resultados perinatales en las gestaciones simples (casos totales)

VARIABLES (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (16 r.n.)	G. DE ESTUDIO (8 r.n.)	p
Ingreso S. Neonatología (n, %)	12 (75,00%)	0	0,001
Morbilidad moderada/grave (n, %)	7 (43,75%)	0	0,054
Ingreso en UCIN (n, %)	6 (37,50%)	0	0,066
SDR (n, %)	8 (50%)	0	0,022
HIV (n, %)	1 (6,25%)	0	1,000
EN (n, %)	0	0	—
Persistencia del <i>ductus</i> (n, %)	2 (12,50%)	0	0,536
Sepsis (n, %)	1 (6,25%)	0	1,000
Otra morbilidad (n, %)	11 (68,75%)	0	0,001
Mortalidad perinatal global (n, ‰ n)	0	0	—

Tabla 31: Resultados perinatales en las g. simples (excluidas las finalizaciones forzadas)

Los resultados perinatales observados en las gestaciones simples fueron, en términos generales, mejores en el grupo de estudio que en el grupo control. Efectivamente, una vez que se excluían las finalizaciones forzadas, las diferencias eran estadísticamente significativas en algunas de las variables evaluadas, tales como el número de ingresos en el Servicio de Neonatología, la incidencia de SDR o la presencia de otra morbilidad. De igual manera, el número de ingresos en el Servicio de Neonatología, al compararse la totalidad de las muestras, fue significativamente menor en el grupo de estudio. Además, también otras variables favorables a esta muestra mostraron diferencias con tendencia a la significación estadística.

4.8.3. GESTACIONES MÚLTIPLES DE AMBAS MUESTRAS

Características obstétricas de las pacientes

En el total del grupo control se recogían 15 gestaciones múltiples (13 gemelares y 2 triples) y en el grupo de estudio 22 (19 gemelares y 3 triples).

Las características obstétricas de ambas muestras están reflejadas en la Tabla 32, y demuestran su homogeneidad, sin que en ninguna variable se observara una diferencia con significación estadística.

CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS	G. CONTROL (n: 15)	G. DE ESTUDIO (n: 22)	p
Edad materna (años) (media, DS)	34,07 ± 4,61	31,68 ± 6,14	0,428 (NS)
Paridad (PMP / MTP) (n, %)	8 (53,33%) / 7 (46,67%)	15 (68,18%) / 7 (31,82%)	0,493 (NS)
Inicio APP (sem) (media, DS)	28,39 ± 2,19	27,73 ± 1,97	0,314 (NS)
Bishop inicial (media, DS)	3,87 ± 1,46	4,18 ± 1,62	0,625 (NS)
Longitud cérvix (mm) (media, DS)	22,53 ± 7,87	20,82 ± 9,61	0,546 (NS)
Factores desfavorables (n, %)	0	3 (13,64%)	0,256 (NS)

Tabla 32: Características obstétricas de las gestaciones múltiples

Los factores desfavorables encontrados solo fueron tres (RPMP, metrorragia y polihidramnios) y únicamente estaban presentes en las gestaciones múltiples del grupo de estudio, aunque sin que existieran diferencias estadísticamente significativas en su frecuencia global e individual (Tabla 33).

FACTORES DESFAVORABLES	G. CONTROL (n: 15)	G. DE ESTUDIO (n: 22)	P
Ausentes	15 (100%)	19 (86,36%)	0,256 (NS)
Presentes	0	3 (13,64%)	
- RPMP	0	1	1,000 (NS)
- Metrorragia	0	1	1,000 (NS)
- Polihidramnios	0	1	1,000 (NS)

Tabla 33: Factores desfavorables en las gestaciones múltiples

Calificación del tratamiento tocolítico

En el grupo control, 9 casos (60%) fueron calificados como éxitos terapéuticos, 3 (20%) como fracasos y 3 (20%) como finalizaciones forzadas. En el grupo de estudio, los casos considerados exitosos fueron 13 (59,09%), mientras que 4 (18,18%) se catalogaron como fracasos del tratamiento tocolítico y 5 (22,73%) como finalizaciones forzadas (Figura 45).

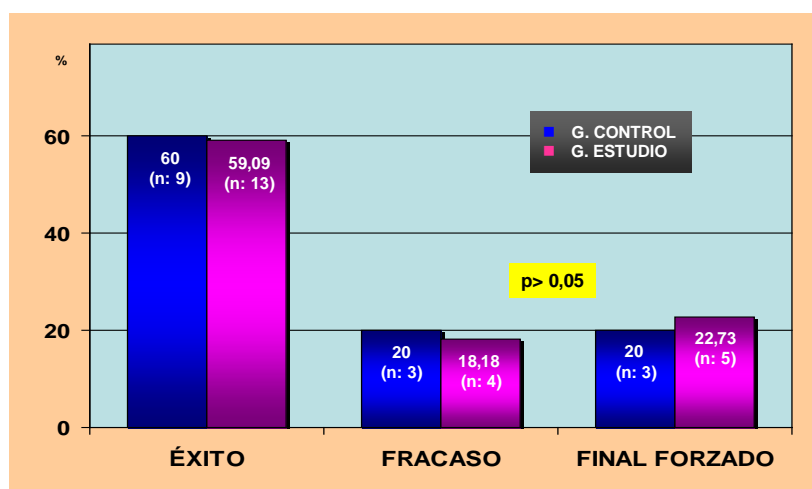


Figura 45: Calificación del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples

El análisis estadístico llevado a cabo no demostró diferencias significativas en la distribución de los diferentes apartados calificativos (éxitos, fracasos y finalizaciones forzadas), que, de hecho, fue muy similar en las tres circunstancias evaluadas.

Duración de las etapas del tratamiento tocolítico

Cuando se estudiaron las duraciones medias de las distintas etapas del tratamiento tocolítico observadas en las gestaciones múltiples de los grupos control y de estudio, tanto sobre el total de las muestras como después de excluirse las finalizaciones forzadas por causas ajenas a la terapia tocolítica, se registraron los resultados expuestos en la Tabla 34, y que son un tanto diferentes a los obtenidos cuando se compararon las gestaciones simples de ambas muestras.

ETAPAS (casos totales)	G. CONTROL (n: 15)	G. DE ESTUDIO (n: 22)	p
Tocolisis de choque	21,47 días (DS 10,85; IC 15,46-27,47)	7,91 días (DS 3,96; IC 6,15-9,67)	< 0,001
Tocolisis de mantenimiento	—	23,45 días (DS 13,61; IC 17,42-29,49)	—
Periodo de latencia	12,13 días (DS 13,76; IC 4,51-19,75)	5,64 días (DS 10,90; IC 0,80-10,47)	0,013

ETAPAS (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (n: 12)	G. DE ESTUDIO (n: 17)	p
Tocolisis de choque	23,00 días (DS 10,86; IC 16,10-29,90)	6,94 días (DS 3,51; IC 5,14-8,75)	< 0,001
Tocolisis de mantenimiento	—	25,00 días (DS 14,81; IC 17,39-32,61)	—
Periodo de latencia	14,83 días (DS 14,17; IC 5,83-23,83)	7,24 días (DS 12,00; IC 1,07-13,40)	0,020

Tabla 34: Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples

En primer lugar, se constató que el tiempo empleado en la tocolisis de choque, al igual que sucedía en el caso de los embarazos únicos, fue mucho mayor en el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas, tanto cuando se compararon las muestras totales como cuando se hizo lo propio una vez excluidas las finalizaciones forzadas ($p < 0,001$, en ambos casos).

En segundo lugar, el hecho de solo emplear tocolisis de mantenimiento en las gestantes incluidas en el grupo de estudio suponía una suplementaria ganancia de tiempo en el mismo, de la que no se beneficiaban las pacientes pertenecientes al grupo control.

Y en tercer lugar, se pudo apreciar que el periodo de latencia hasta el parto, una vez suspendida la medicación tocolítica, y al contrario de lo que acontecía en las gestaciones simples, también fue superior en el grupo control, con diferencias asimismo con significación estadística en ambas circunstancias ($p = 0,013$ y $p = 0,020$, respectivamente).

En consecuencia, estos mayores tiempos de tocolisis de choque y de latencia observados en el grupo control compensaban el tiempo de tocolisis de mantenimiento exclusivo del grupo de estudio, de manera que el periodo de tiempo que transcurría desde el inicio de la APP hasta el parto fue muy similar en las dos muestras de pacientes, como se puede ver a continuación.

Eficacia del tratamiento tocolítico

Las variables estudiadas con el propósito de evaluar la eficacia del tratamiento tocolítico, al igual que se hizo en las comparaciones realizadas en los apartados anteriores, fueron las siguientes: edad gestacional en el momento del parto, peso de los recién nacidos, tiempo transcurrido desde el comienzo de la APP hasta el parto e índice de Richter. Igualmente, dichas variables se analizaron tanto en la totalidad de ambas muestras como una vez excluidas las finalizaciones forzadas por causas ajenas al tratamiento tocolítico (Tabla 35).

Y los resultados obtenidos permiten deducir que la estrategia terapéutica empleada en las gestaciones múltiples del grupo de estudio ofrecía una eficacia similar a la que se conseguía mediante la tocolisis convencional utilizada en el grupo control, sin que ninguna de las variables evaluadas presentara diferencias con significación estadística.

VARIABLES (casos totales)	G. CONTROL (15 madres) (32 r.n.)	G. DE ESTUDIO (22 madres) (47 r.n.)	p
Edad gestacional parto (media, DS e IC)	33,06 sem (DS 2,18; IC 31,85-34,27)	32,87 sem (DS 2,27; IC 31,86-33,88)	0,853 (NS)
Peso al nacimiento (media, DS e IC)	1.840,41 g (DS 332,91; IC 1.720-1.960)	1.803,74 g (DS 437,27; IC 1.675-1.932)	0,614 (NS)
Tiempo inicio APP-parto (media, DS e IC)	33,60 días (DS 18,62; IC 23,29-43,91)	37,00 días (DS 15,03; IC 30,34-43,66)	0,467 (NS)
Índice de Richter (media, DS e IC)	122,10 (DS 74,47; IC 80,86-163,34)	135,66 (DS 60,49; IC 108,84-162,48)	0,412 (NS)

VARIABLES (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (12 madres) (26 r.n.)	G. DE ESTUDIO (17 madres) (35 r.n.)	p
Edad gestacional parto (media, DS e IC)	33,55 sem (DS 2,12; IC 32,20-34,90)	33,53 sem (DS 2,14; IC 32,43-34,63)	0,740 (NS)
Peso al nacimiento (media, DS e IC)	1.898,81 g (DS 333,17; IC 1.764-2.033)	1.958,40 g (DS 380,69; IC 1.828-2.089)	0,662 (NS)
Tiempo inicio APP-parto (media, DS e IC)	37,83 días (DS 18,11; IC 26,33-49,34)	39,18 días (DS 16,50; IC 30,69-47,66)	0,807 (NS)
Índice de Richter (media, DS e IC)	137,60 (DS 73,97; IC 90,60-184,60)	142,62 (DS 67,24; IC 108,05-177,19)	0,658 (NS)

Tabla 35: Eficacia del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples

Resultados perinatales

Las variables perinatales que se estudiaron, como se hizo con anterioridad, fueron las siguientes: necesidad de ingreso en el Servicio de Neonatología, morbilidad moderada o grave global, ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal, otras patologías neonatales y mortalidad perinatal global.

Estas variables se analizaron tanto en la totalidad de ambas muestras (Tabla 36) como una vez excluidas las finalizaciones forzadas por causas ajenas al tratamiento tocolítico (Tabla 37).

VARIABLES (casos totales)	G. CONTROL (32 r.n.)	G. DE ESTUDIO (47/46 r.n.)	p
Ingreso S. Neonatología (n, %)	28 (87,50%)	44 (93,62%)	0,432
Morbilidad moderada/grave (n, %)	21 (65,63%)	23 (48,94%)	0,171
Ingreso en UCIN (n, %)	19 (59,38%)	22 (46,81%)	0,359
SDR (n, %)	23 (71,88%)	26 (55,32%)	0,162
HIV (n, %)	3 (9,38%)	0	0,065
EN (n, %)	0	2 (4,35%)	0,510
Persistencia del <i>ductus</i> (n, %)	5 (15,63%)	8 (17,39%)	1,000
Sepsis (n, %)	2 (6,25%)	3 (6,52%)	1,000
Otra morbilidad (n, %)	23 (71,88%)	39 (82,98%)	0,273
Mortalidad perinatal global (n, ‰ n)	0	1 (21,28‰ n)	1,000

Tabla 36: Resultados perinatales en las gestaciones múltiples (casos totales)

VARIABLES (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (26 r.n.)	G. DE ESTUDIO (35 r.n.)	p
Ingreso S. Neonatología (n, %)	22 (84,62%)	32 (91,43%)	0,446
Morbilidad moderada/grave (n, %)	15 (57,69%)	12 (34,29%)	0,117
Ingreso en UCIN (n, %)	15 (57,69%)	11 (31,43%)	0,066
SDR (n, %)	18 (69,23%)	15 (42,86%)	0,068
HIV (n, %)	0	0	—
EN (n, %)	0	0	—
Persistencia del <i>ductus</i> (n, %)	3 (11,54%)	4 (11,43%)	1,000
Sepsis (n, %)	1 (3,85%)	2 (5,71%)	1,000
Otra morbilidad (n, %)	17 (65,38%)	29 (82,86%)	0,141
Mortalidad perinatal global (n, ‰ n)	0	0	—

Tabla 37: Resultados perinatales en las g. múltiples (excluidas las finalizaciones forzadas)

El análisis de todas estas variables constató que los resultados perinatales, en términos generales, fueron muy semejantes en ambas muestras, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

4.9. ESTUDIO DE COSTES ECONÓMICOS

A día de hoy, se estima que los costes de los diferentes ciclos de fármacos tocolíticos son los siguientes:

- Ciclo de 48 horas de atosiban: 609,4 euros.
- Ciclo de 12 horas de ritodrine: 4,2 euros.
- Ciclo de 72 horas de nifedipino: 2,2 euros.
- Ciclo de 72 horas de indometacina: 0,96 euros.
- 24 horas de tocolisis de mantenimiento con atosiban: 281,24 euros.

Asimismo, en el Hospital Universitario La Paz, los costes actuales de las estancias diarias en los servicios involucrados en nuestro estudio son los que se detallan a continuación:

- Planta de Hospitalización Obstétrica: 398 euros/día.
- Cuidados Intermedios Neonatales: 412 euros/día.
- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: 840 euros/día.

Partiendo de estas premisas, se han evaluado los costes económicos derivados de ambas estrategias terapéuticas en el global de los grupos control y de estudio, así como en virtud de las correspondientes estratificaciones de dichas muestras según el número de fetos. De igual manera, estos costes se han determinado, tanto en el total de las muestras como una vez excluidas las finalizaciones forzadas por causas ajenas al tratamiento tocolítico.

4.9.1. COSTES ECONÓMICOS DE AMBAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Los costes económicos observados en el total de las muestras del grupo control y de estudio, así como los registrados una vez no contabilizadas las finalizaciones forzadas son los recogidos en la Tabla 38.

En resumen, los costes generados por la hospitalización materna y por el propio tratamiento tocolítico fueron significativamente mayores en el grupo de

estudio ($p < 0,001$, en ambas circunstancias), mientras que los costes resultantes de la hospitalización neonatal fueron similares ($p > 0,05$, en ambos casos).

COSTES ECONÓMICOS (casos totales)	G. CONTROL (33 madres) (49 r.n.)	G. DE ESTUDIO (33 madres) (57 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	7.827,33 € (DS 4.188,07) (IC 6.342-9.312)	13.387,27 € (DS 5.822,93) (IC 11.323-15.452)	+ 71%	< 0,001
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	2.093,13 € (DS 525,89) (IC 1.907-2.280)	7.923,39 € (DS 3.580,20) (IC 6.654-9.193)	+ 279%	< 0,001
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	9.545,55 € (DS 9.963,70) (IC 6.684-12.407)	12.372,98 € (DS 13.393,65) (IC 8.819-15.927)	+ 30%	0,227 (NS)

COSTES ECONÓMICOS (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (28 madres) (42 r.n.)	G. DE ESTUDIO (25 madres) (43 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	8.343,79 € (DS 4.326,75) (IC 6.666-10.022)	14.726,00 € (DS 5.785,85) (IC 12.338-17.114)	+ 76%	< 0,001
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	2.160,96 € (DS 480,17) (IC 1.975-2.347)	8.542,66 € (DS 3.677,40) (IC 7.025-10.061)	+ 295%	< 0,001
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	8.836,00 € (DS 10.435,36) (IC 5.584-12.088)	7.503,26 € (DS 8.953,26) (IC 4.748-10.259)	- 15%	0,529 (NS)

Tabla 38: Costes económicos de ambas estrategias terapéuticas

Los diferentes gastos se desglosaban del siguiente modo:

Grupo control total (33 gestantes y 49 recién nacidos)

- Coste de 649 estancias maternas: 258.302 euros (promedio: 7.827,33 euros).
- Coste del tratamiento tocolítico (113 ciclos de atosiban, 41 ciclos de ritodrine, 16 ciclos de nifedipino y 4 ciclos de indometacina): 69.073,44 euros (promedio: 2.093,13 euros).
- Coste de 701 estancias en Cuidados Intermedios Neonatales y 213 estancias en UCIN: 467.732 euros (promedio: 9.545,55 euros).

- En resumen, el coste promedio por gestante era de 9.920,46 euros y el coste promedio por recién nacido de 9.545,55 euros.

Grupo de estudio total (33 gestantes y 57 recién nacidos)

- Coste de 1.110 estancias maternas: 441.780 euros (promedio: 13.387,27 euros).
- Coste del tratamiento tocolítico (88 ciclos de atosiban, 2 ciclos de ritodrine y 739 días de tocolisis de mantenimiento con atosiban): 261.471,96 euros (promedio: 7.923,39 euros).
- Coste de 1.145 estancias en Cuidados Intermedios Neonatales y 278 estancias en UCIN: 705.260 euros (promedio: 12.372,98 euros).
- En resumen, el coste promedio por gestante era de 21.310,66 euros y el coste promedio por recién nacido de 12.372,98 euros.

Grupo control excluyendo finalizaciones forzadas (28 gestantes y 42 recién nacidos)

- Coste de 587 estancias maternas: 233.626 euros (promedio: 8.343,79 euros).
- Coste del tratamiento tocolítico (99 ciclos de atosiban, 35 ciclos de ritodrine, 12 ciclos de nifedipino y 3 ciclos de indometacina): 60.506,88 euros (promedio: 2.160,96 euros).
- Coste de 546 estancias en Cuidados Intermedios Neonatales y 174 estancias en UCIN: 371.112 euros (promedio: 8.836 euros).
- En resumen, el coste promedio por gestante era de 10.504,75 euros y el coste promedio por recién nacido de 8.836 euros.

Grupo de estudio excluyendo finalizaciones forzadas (25 gestantes y 43 recién nacidos)

- Coste de 925 estancias maternas: 368.150 euros (promedio: 14.726 euros).
- Coste del tratamiento tocolítico (68 ciclos de atosiban, 2 ciclos de ritodrine y 612 días de tocolisis de mantenimiento con atosiban): 213.566,48 euros (promedio: 8.542,66 euros).

- Coste de 620 estancias en Cuidados Intermedios Neonatales y 80 estancias en UCIN: 322.640 euros (promedio: 7.503,26 euros).
- En resumen, el coste promedio por gestante era de 23.268,66 euros y el coste promedio por recién nacido de 7.503,26 euros.

4.9.2. COSTES ECONÓMICOS AL ESTRATIFICAR EL GRUPO DE ESTUDIO

En este supuesto, los costes económicos generados por el tratamiento de la APP en las gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio fueron muy semejantes, sin diferencias estadísticamente significativas, con la evidente excepción de los costes procedentes de la hospitalización neonatal tras excluirse las finalizaciones forzadas ($p=0,007$), en cuyo caso eran nulos en las gestaciones simples y de 9.218,29 euros por neonato en las gestaciones múltiples (Tabla 39).

COSTES ECONÓMICOS (casos totales)	G. SIMPLES (11 madres) (11 r.n.)	G. MÚLTIPLES (22 madres) (46 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	13.495,82 € (DS 7.252,90) (IC 8.623-18.368)	13.333,00 € (DS 5.158,30) (IC 11.046-15.620)	- 1%	0,939 (NS)
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	7.086,88 € (DS 3.307,21) (IC 4.865-9.309)	8.341,65 € (DS 3.711,31) (IC 6.696-9.987)	+ 18%	0,311 (NS)
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	10.481,09 € (DS 20.337,93) (IC 0-24.144)	12.825,39 € (DS 11.412,21) (IC 9.436-16.214)	+ 22%	0,606 (NS)

COSTES ECONÓMICOS (excluyendo f. forzadas)	G. SIMPLES (8 madres) (8 r.n.)	G. MÚLTIPLES (17 madres) (35 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	16.417,50 € (DS 5.959,57) (IC 11.435-21.400)	13.930,00 € (DS 5.707,17) (IC 10.996-16.864)	- 15%	0,268 (NS)
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	8.250,36 € (DS 2.810,00) (IC 5.901-10.600)	8.680,21 € (DS 4.094,82) (IC 6.575-10.786)	+ 5%	0,793 (NS)
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	0 € (DS 0) (IC -)	9.218,29 € (DS 9.096,57) (IC 6.094-12.343)	+++++	0,007

Tabla 39: Costes económicos en las gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio

4.9.3. COSTES ECONÓMICOS EN LAS GESTACIONES SIMPLES

Cuando se compararon los gastos generados por el manejo terapéutico de la APP en los embarazos únicos del grupo control y del grupo de estudio se observaron los resultados reflejados en la Tabla 40.

En este caso, se pudo constatar que los costes derivados de la hospitalización materna y del tratamiento tocolítico fueron significativamente mayores en las gestaciones simples del grupo de estudio. Por el contrario, aunque el coste procedente de la hospitalización neonatal era similar al contabilizarse el total de ambas cohortes de recién nacidos ($p > 0,05$), cuando se excluían las finalizaciones forzadas dicho coste fue nulo en el grupo de estudio y de 10.168,25 euros por recién nacido en el grupo control, siendo la diferencia, que casi compensaba los otros gastos, estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

COSTES ECONÓMICOS (casos totales)	G. CONTROL (18 madres) (17 r.n.)	G. DE ESTUDIO (11 madres) (11 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	8.225,33 € (DS 4.649,46) (IC 5.913-10.537)	13.495,82 € (DS 7.252,90) (IC 8.623-18.368)	+ 64%	0,036
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	2.105,50 € (DS 559,82) (IC 1.827-2.384)	7.086,88 € (DS 3.307,21) (IC 4.865-9.309)	+ 237%	< 0,001
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	10.129,41 € (DS 14.182,88) (IC 2.837-17.422)	10.481,09 € (DS 20.337,93) (IC 0-24.144)	+ 3%	0,135 (NS)

COSTES ECONÓMICOS (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (16 madres) (16 r.n.)	G. DE ESTUDIO (8 madres) (8 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	8.681,38 € (DS 4.729,83) (IC 6.161-11.202)	16.417,50 € (DS 5.959,57) (IC 11.435-21.400)	+ 89%	0,003
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	2.215,01 € (DS 489,96) (IC 1.954-2.476)	8.250,36 € (DS 2.810,00) (IC 5.901-10.600)	+ 272%	< 0,001
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	10.168,25 € (DS 14.647,09) (IC 2.363-17.973)	0 € (DS 0) (IC -)	-----	0,002

Tabla 40: Costes económicos en las gestaciones simples

4.9.4. COSTES ECONÓMICOS EN LAS GESTACIONES MÚLTIPLES

Según los mismos criterios de comparación, los costes económicos originados por el tratamiento de las dos muestras de gestaciones múltiples fueron los representados en la Tabla 41.

En estas circunstancias, era patente que los costes derivados de la hospitalización materna y de la terapia tocolítica fueron significativamente mayores en las gestaciones múltiples del grupo de estudio. Es más, a diferencia de lo que sucedía cuando se comparaban las gestaciones simples, en este caso dichos gastos no se veían compensados por una disminución paralela de los costes neonatales, que ahora fueron similares ($p > 0,05$).

COSTES ECONÓMICOS (casos totales)	G. CONTROL (15 madres) (32 r.n.)	G. DE ESTUDIO (22 madres) (46 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	7.349,73 € (DS 3.659,70) (IC 5.323-9.376)	13.333,00 € (DS 5.158,30) (IC 11.046-15.620)	+ 81%	< 0,001
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	2.078,30 € (DS 501,14) (IC 1.801-2.356)	8.341,65 € (DS 3.711,31) (IC 6.696-9.987)	+ 301%	< 0,001
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	9.235,38 € (DS 7.043,36) (IC 6.696-11.775)	12.825,39 € (DS 11.412,21) (IC 9.436-16.214)	+ 39%	0,363 (NS)

COSTES ECONÓMICOS (excluyendo f. forzadas)	G. CONTROL (12 madres) (26 r.n.)	G. DE ESTUDIO (17 madres) (35 r.n.)	DIFERENCIA	p
Hospitalización materna (media, DS e IC)	7.893,67 € (DS 3.880,46) (IC 5.428-10.359)	13.930,00 € (DS 5.707,17) (IC 10.996-16.864)	+ 76%	0,003
Tratamiento tocolítico (media, DS e IC)	2.088,90 € (DS 478,19) (IC 1.785-2.393)	8.680,21 € (DS 4.094,82) (IC 6.575-10.786)	+ 316%	< 0,001
Hospitalización neonatal (media, DS e IC)	8.016,15 € (DS 6.930,62) (IC 5.217-10.815)	9.218,29 € (DS 9.096,57) (IC 6.094-12.343)	+ 15%	0,867 (NS)

Tabla 41: Costes económicos en las gestaciones múltiples

5. DISCUSIÓN

5.1. PAPEL ACTUAL DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

5.1.1. OBJETIVOS DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

La **tocolisis de mantenimiento** ya ha sido definida en el capítulo 1 como una terapia de continuación tras la finalización del tratamiento de choque de la fase aguda de la APP. Asimismo, también se han destacado sus principales **objetivos** y que no son otros que el disminuir la frecuencia de las recurrencias, prolongar la gestación, mejorar los resultados perinatales y reducir los costes económicos, sociales y familiares inherentes a la prematuridad^{7,76,77,142}.

Evidentemente, si la tocolisis de mantenimiento fuera capaz de alcanzar estos objetivos su utilidad sería incuestionable. Sin embargo, también hemos adelantado que la medicina basada en la evidencia cuestiona su eficacia, aunque es probable que esto se deba a que, a día de hoy, aún no sabemos precisar bien qué casos se van a beneficiar realmente de su aplicación, qué gestantes no necesitan este tratamiento y en qué circunstancias es mejor que el parto se produzca sin demora, puesto que una corioamnionitis subclínica u otras patologías pueden estar poniendo en peligro el desarrollo o el bienestar fetal, como señala Jacquemyn⁷⁶.

Sea como fuere, lo que es una realidad es que la tocolisis de mantenimiento, después de haberse utilizado de manera casi sistemática durante muchos años, ha ido perdiendo el protagonismo que antes poseía. En nuestro entorno, esto guarda relación directa con los escasos o nulos resultados que aportaba la terapia de continuación mediante betamiméticos orales. Pero aun así, actualmente todavía hay escuelas obstétricas que no renuncian a ella. A título de ejemplos, cabe destacar que en Australia y Nueva Zelanda el 34% de los obstetras la utilizan invariablemente y que en EE UU, según diferentes encuestas realizadas por su Sociedad de Medicina Maternofetal, entre el 29% y el 41% de sus miembros la siguen empleando de modo habitual^{76,77,160-162}.

5.1.2. ARGUMENTOS EN CONTRA DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

Con la intención de evaluar su eficacia, Sánchez-Ramos et al.¹⁵⁰ realizan, en el año 1999, una amplia revisión de la bibliografía sobre tocolisis de

mantenimiento. Su metaanálisis incluye 20 ensayos clínicos aleatorizados y 1.590 APP en las que se utilizó tratamiento de mantenimiento (855 casos) frente a no tratamiento o placebo (735 casos). La terapia de choque inicial se llevó a cabo mediante **diferentes tocolíticos**, tales como etanol, sulfato de magnesio, ritodrine, terbutalina, indometacina o atosiban. En la tocolisis de mantenimiento se emplearon ritodrine, terbutalina, sulindac o atosiban. Los autores encuentran que esta terapia no reduce las tasas de partos pretérmino ni las de recurrencias, tampoco mejora los resultados perinatales y solo consigue demorar el parto 4,3 días más que cuando no se recurre a la misma, concluyendo que la tocolisis de mantenimiento no está justificada.

Con igual propósito, Thornton¹⁴³, en el año 2005, hace un nuevo estudio, en el que analiza 2 ensayos clínicos y 4 revisiones sistemáticas sobre el tema. Su metaanálisis demuestra que, en general, el **sulfato de magnesio** y los **betamiméticos** no aportan ningún beneficio e incluso pueden provocar graves efectos adversos, si bien publicaciones aisladas ven cierta utilidad en los betamiméticos¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Constata, asimismo, que **nifedipino** tampoco parece ser eficaz, aunque se carece de adecuados ensayos clínicos, y, finalmente, que **atosiban** sí que es capaz de retrasar el parto significativamente. El autor concluye que las evidencias científicas no sustentan la tocolisis de mantenimiento rutinaria, aunque es posible que sea útil en casos seleccionados, en especial en la prematuridad extrema y una vez descartados el compromiso fetal y la infección intraamniótica, y que el único tocolítico eficaz es atosiban.

Esta última afirmación de Thornton se fundamenta en los resultados de un ensayo clínico (PTL-098) controlado, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, realizado por Valenzuela et al.¹³⁴, en el año 2000, y que ya ha sido citado en el capítulo 1. En este estudio se examinaron los resultados obtenidos en una muestra de 513 gestantes con APP, que se definía por la presencia de dinámica uterina (4 o más contracciones en 30 minutos, con una duración igual o superior a 40 segundos) junto a modificaciones cervicales (dilatación de 1-2 cm con borramiento igual o superior al 75%, dilatación de 3 cm con borramiento igual o superior al 50% o progresión en la dilatación y/o borramiento en exploraciones sucesivas). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: feto vivo, edad gestacional comprendida entre las semanas 20+0 y 33+6, bolsa amniótica íntegra, dilatación cervical igual o inferior a 3 cm y consentimiento informado. Se

consideraron criterios de exclusión la patología fetal o placentaria, cualquier contraindicación para la continuación de la gestación, la infección urinaria y el abuso de sustancias tóxicas. En todos los casos, después de ser tratada la APP exclusivamente con un ciclo de 48 horas de atosiban i.v., y siempre que hubiera una adecuada respuesta uterolítica, las pacientes fueron aleatorizadas para recibir bien una terapia de mantenimiento con **atosiban** subcutáneo a un ritmo de perfusión de 30 µg/min (261 casos) o bien placebo subcutáneo (252 casos). Este tratamiento se continuaba hasta que se desencadenaba el parto, se alcanzaba la semana 36+6 o era preciso un tratamiento con otros tocolíticos, aunque se permitía la terapia de rescate con atosiban i.v. ante cualquier episodio adicional de trabajo de parto pretérmino.

El objetivo primario del estudio de Valenzuela et al.¹³⁴ fue valorar el tiempo que transcurría hasta que se producía la recurrencia de la dinámica. Como objetivos secundarios se evaluaron la necesidad de tocolisis de rescate mediante atosiban i.v. y los efectos adversos materno-fetales. El análisis de las muestras constataba que el tiempo de latencia hasta que reaparecía la dinámica fue de 32,6 días con atosiban y de 27,6 días en las gestantes que recibieron placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). Igualmente, en el grupo de atosiban de mantenimiento se veían disminuidas las necesidades de administrar atosiban i.v. ulteriormente (23% frente a 31%), pero la diferencia no tenía significación estadística. Tampoco hubo diferencias en lo referente a efectos adversos, salvo que en el grupo de atosiban de mantenimiento se registraron más reacciones locales en el punto de punción (70% frente a 48%; $p<0,001$).

En conclusión, este ensayo clínico demuestra que atosiban, además de ser bien tolerado, es capaz de prolongar la quiescencia uterina, a pesar de administrarse en dosis subterapéuticas, y los autores formulan que en ello han de influir positivamente el correcto cumplimiento terapéutico, el empleo del mismo fármaco tanto para la terapia de choque como para la de mantenimiento y su acción sobre el receptor de oxitocina en lugar de sobre el receptor adrenérgico. Sin embargo, este estudio no pudo constatar una reducción de las tasas de prematuridad ni unos mejores resultados perinatales (peso del recién nacido, ingresos en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso y mortalidad perinatal) al emplearse atosiban, si bien el volumen de la muestra evaluada lo hacía imposible y tampoco era el propósito del ensayo clínico.

Más recientemente, Papatsonis et al.⁶, en el año 2009, llevan a cabo una revisión sistemática Cochrane sobre la utilidad de los **antagonistas de la oxitocina** en la terapia de mantenimiento, que incluye exclusivamente el ensayo clínico de Valenzuela et al.¹³⁴, al considerar que es el único de buena calidad y con bajo riesgo de sesgo para cada uno de los dominios que valora la Biblioteca Cochrane (correcta aleatorización, objetivos bien definidos, explícitos criterios de inclusión y exclusión, adecuada justificación de las exclusiones, correcta descripción del régimen de tratamiento y apropiado análisis estadístico). Esta revisión corrobora los resultados del estudio de Valenzuela et al., aunque los autores consideran que la tocolisis de mantenimiento no aporta unos beneficios sustanciales y provoca incomodidad materna y un mayor número de reacciones locales en el sitio de punción, concluyendo que no hay evidencias científicas suficientes que justifiquen esta estrategia terapéutica. Ahora bien, Papatsonis et al. presuponen un posible beneficio de este tratamiento en edades gestacionales tempranas, en las que hasta una muy discreta prolongación del embarazo puede mejorar los resultados perinatales. De hecho, en la serie de Valenzuela et al., la edad gestacional promedio en el momento de la inclusión en el estudio fue relativamente alta (31 semanas), lo que podría explicar que no se apreciara una reducción de la morbilidad perinatal en el grupo de atosiban subcutáneo.

Con respecto a la terapia de mantenimiento mediante **antagonistas del calcio**, hay que insistir en que son muy escasos los ensayos clínicos que han intentado evaluar su utilidad y en que casi todos ellos han englobado un escaso número de pacientes, por lo que sus resultados no pueden ser definitivos. Analizando la totalidad de estos trabajos, solo Sayin et al.¹⁵⁴, en el año 2004, aprecian un efecto beneficioso de nifedipino. En su estudio, después de tratar la APP con ritodrine más verapamil, 73 gestantes fueron seleccionadas de forma aleatoria para recibir nifedipino (20 mg/6h) o ningún tratamiento, y en el grupo al que se le administró el fármaco se observaron una mayor prolongación de la gestación (26,6 frente a 16,1 días) y una mayor edad gestacional en el momento del parto (37 frente a 35,1 semanas), con significación estadística, aunque los resultados perinatales fueron similares.

Por el contrario, Carr et al.¹⁵², en el año 1999, comparando nifedipino frente a la ausencia de tratamiento, no aprecian diferencias en el tiempo de latencia ni en los resultados perinatales en una muestra de 74 APP previamente tratadas

mediante sulfato de magnesio. En relación con estos hallazgos, la revisión sistemática Cochrane llevada a cabo por Gaunekar y Crowther¹⁵¹, en el año 2004, determina que el papel de nifedipino como uterolítico de mantenimiento es incierto y que se precisan ensayos clínicos bien diseñados y con muestras amplias.

Posteriormente, Lyell et al.¹⁴², en el año 2008, publican un estudio de alta calidad metodológica. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, con una cohorte de 71 gestantes cuya APP había sido tratada inicialmente mediante nifedipino o sulfato de magnesio. Las embarazadas fueron elegidas de manera aleatoria para recibir nifedipino (20 mg/4-6h) o placebo hasta la semana 37, y los autores tampoco aprecian diferencias significativas en el tiempo que se retrasaba el parto (33,5 frente a 32,6 días) ni en los resultados perinatales.

Por último, muy recientemente, en el año 2012, han sido publicados los resultados del amplio estudio APOSTEL-II¹⁵³, realizado en Holanda y también multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego. En este ensayo clínico, 406 pacientes con APP, tras recibir tocolisis de choque durante 48 horas con diferentes fármacos, fueron aleatorizadas para ser tratadas con nifedipino (20 mg/6 h) o placebo durante 12 días, estando constituidos estos dos grupos de gestantes por 201 y 205 casos, respectivamente. Las variables principales analizadas fueron la prolongación de la gestación desde el comienzo de la tocolisis de mantenimiento hasta el parto (31 días con nifedipino y 35 días con placebo) y los resultados perinatales, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas variables.

Pero, además de su contrastada dudosa eficacia, la terapia de mantenimiento mediante antagonistas del calcio suma otros importantes inconvenientes, aun admitiendo su bajo coste y su cómoda pauta de administración: peor perfil de seguridad que el de atosiban, con riesgo de graves reacciones adversas -y más en tratamientos prolongados-, importantes contraindicaciones y carencia de autorización sanitaria como fármaco tocolítico en España^{77,142}. A pesar de ello, en EE UU, donde no está autorizado atosiban, nifedipino es el fármaco de primera línea en la tocolisis de mantenimiento, mientras que para el tratamiento de choque se utiliza en primer lugar sulfato de magnesio y en segundo lugar nifedipino¹⁶².

5.1.3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

De acuerdo con los datos expuestos, y sin más profundización, se podría concluir que los conocimientos actuales sobre el tema desaconsejan la terapia de mantenimiento, y así lo entienden el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Asociación Europea de Medicina Perinatal y la propia SEGO^{6,64,76,80,157}. Ahora bien, aunque la medicina basada en la evidencia descarta la tocolisis de mantenimiento, existen diferentes argumentos a su favor.

En **primer lugar**, parece innegable que el manejo actual de la APP y de sus recurrencias es deficiente y susceptible de ser mejorado, y más teniendo presente que el parto pretérmino es el principal factor de riesgo de morbilidad perinatal y que las tasas de prematuridad global y de prematuridad extrema van en aumento, estimándose que cada año nacen en España entre 3.000 y 4.000 niños de menos de 28 semanas de gestación^{7,45,76}. Por todo ello, muchos obstetras siguen empleando la terapia de mantenimiento, ya que intuyen que puede prolongar la gestación, lo que resulta vital en etapas precoces de la misma.

En **segundo lugar**, hoy sabemos que el parto pretérmino no es una entidad clínica única, sino un síndrome obstétrico con múltiples etiologías²⁻⁵, y algunas de ellas, en especial la sobredistensión uterina, sí se podrían beneficiar de la terapia de mantenimiento. Además, hay que admitir que se desconocen muchos aspectos de la historia natural, la etiopatogenia y la fisiopatología de la APP¹.

En **tercer lugar**, se debe tener presente que las publicaciones que sistemáticamente cuestionan la utilidad de la tocolisis de mantenimiento presentan numerosas limitaciones: se incluyen estudios con betamiméticos y sulfato de magnesio, que se sabe que son menos eficaces; se utilizan dosis subterapéuticas, tanto de betamiméticos como de atosiban (por ejemplo, 30 µg/min en el ensayo clínico de Valenzuela et al.¹³⁴); se emplean tratamientos orales con nifedipino o betamiméticos, que entrañan el riesgo, a diferencia de los tratamientos parenterales, de una dosificación inadecuada; no se suele tener en cuenta que la tocolisis de mantenimiento parece ser más eficaz cuando se emplea el mismo fármaco que se utilizó como tratamiento de choque de la APP; se estudian unas muestras insuficientes como para poder analizar una posible modificación de los resultados perinatales; y, finalmente, se valora una población incorrecta y que no es homogénea, ni en cuanto a la edad gestacional ni en

cuanto a las causas de la APP, de modo que los ensayos clínicos no se centran en los subgrupos de gestaciones que realmente se podrían beneficiar de la tocolisis de mantenimiento, como son las de menos de 32 semanas⁷. En resumen, no podemos olvidar que “la ausencia de pruebas de beneficio no prueba la ausencia de beneficio”, tal como afirma Jacquemyn⁷⁶.

Y **en cuarto lugar**, debemos destacar que frente a esta medicina basada en la evidencia, la “medicina basada en la experiencia” se resiste a abandonar esta práctica, al menos en determinados circunstancias y, en especial, en casos de prematuridad extrema o en situaciones en las que se sabe que el factor etiológico responsable de la APP sigue presente, y una vez descartada la existencia de condicionantes que desaconsejen la continuación de la gestación. Indiscutiblemente, no es lo mismo una APP por una corioamnionitis subclínica en la semana 33 que una APP por sobredistensión uterina en la semana 24, siendo igual de cuestionable continuar la tocolisis en el primer caso como el no intentar mantenerla en el segundo^{7,46,76,134,142,143}.

Por todo ello, **son necesarios estudios futuros** centrados en nifedipino y, sobre todo, en atosiban, que se supone que son más eficaces que el sulfato de magnesio y los betamiméticos, y debe investigarse cuáles son la vía de administración y la dosis más adecuadas. Estos ensayos clínicos tienen que estar bien diseñados y han de incluir amplias muestras, pues solo así se podrán valorar adecuadamente los resultados perinatales. Igualmente, es necesario que estos trabajos se orienten hacia el colectivo que más se puede beneficiar de esta estrategia terapéutica; es decir, hacia la prematuridad extrema. Asimismo, resulta imprescindible excluir de los ensayos clínicos las APP en las que la prolongación de la gestación puede ser contraproducente, tal como sucede en caso de compromiso fetal o infección subclínica. De igual modo, es necesario profundizar en el manejo expectante de aquellas situaciones obstétricas en las que el riesgo de infección amniótica está incrementado, como es el caso de la RPMP. Además, dichos estudios deben incluir una correcta valoración de diferentes parámetros farmacoeconómicos. Por último, las investigaciones futuras también se deben centrar en las vías fisiopatológicas que preceden al trabajo de parto pretérmino y en descubrir nuevos marcadores séricos o del líquido amniótico (técnicas de PCR, citoquinas, metaloproteasas, etc.) que determinen qué pacientes son candidatas a la tocolisis de mantenimiento y en qué otras la prolongación de la gestación

podría ser contraproducente. Y únicamente así podremos saber si la tocolisis de mantenimiento deberá olvidarse de forma definitiva o, por el contrario, emplearse de modo rutinario o, lo que es más probable, solo en determinados casos^{6,7,76,77,134,143,147,163}.

5.1.4. POSIBLES INDICACIONES ACTUALES

Mientras tanto, hoy podemos intuir que, si bien la tocolisis de mantenimiento **no está justificada de manera rutinaria**, sí que puede estar **indicada en ciertas situaciones**, especialmente en la APP recurrente y/o refractaria al tratamiento de choque, máxime si se asocian otros factores desfavorables, como son la prematuridad extrema, las modificaciones cervicales significativas, el prolapso de bolsa (con o sin cerclaje de emergencia) o la sobredistensión uterina. Al menos, el clínico ha de saber que la tocolisis de mantenimiento puede ser una opción terapéutica válida en circunstancias como las referidas^{7,76,77,134,143,147}.

Frente a ello, los riesgos inherentes a esta conducta incluyen los efectos adversos del tocolítico utilizado, el compromiso fetal, la muerte fetal, la corioamnionitis y el SRIF. Por tales motivos, durante el tratamiento es imprescindible una estricta vigilancia materno-fetal.

5.1.5. TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO CON ATOSIBAN

Los tocolíticos de mantenimiento más utilizados son el sulfato de magnesio, los betamiméticos, y, más recientemente, los antagonistas del calcio y atosiban. Los posibles efectos adversos de los inhibidores de la ciclooxigenasa contraindican su empleo en terapias de larga duración y no existe bibliografía disponible sobre tocolisis de mantenimiento mediante fármacos donantes de óxido nítrico^{6,76,77}.

Si se comparan nifedipino y atosiban, las principales ventajas del primero son su administración oral y su bajo coste económico, pero sus desventajas son muy significativas: dudosa eficacia, peor perfil de seguridad, importantes contraindicaciones y uso no autorizado en nuestro país. En consecuencia, los conocimientos actuales apuntan a que **el fármaco más recomendable para la tocolisis de mantenimiento es atosiban**, sobre todo en virtud de los

esperanzadores resultados del ensayo clínico de Valenzuela et al.¹³⁴, a lo que habría que añadir su adecuado perfil de seguridad maternofoetal, su ausencia de contraindicaciones, su uso autorizado en España y el hecho de que normalmente será el mismo fármaco que se empleó para la tocolisis de choque. Sus principales inconvenientes son la necesidad de su administración parenteral, así como su elevado coste económico. Por otra parte, la ficha técnica de atosiban no contempla su indicación como tocolítico de mantenimiento, de modo que esta terapéutica supone su administración en condiciones diferentes a las autorizadas (uso *off label*). Ello implica, como fue expuesto en el capítulo 1, la responsabilidad directa del médico prescriptor y obliga a su detallada justificación en la historia clínica, al consentimiento informado de la paciente y a la notificación de las sospechas de reacciones adversas^{76,77,112,113,133,134}.

En relación con lo referido, la tocolisis de mantenimiento con atosiban ha ido ganando protagonismo a lo largo de los últimos años. De hecho, diversas aportaciones y de diferentes autores, si bien con series pequeñas y sin grupo control, constatan que esta estrategia terapéutica es eficaz y muy bien tolerada. Por ejemplo, Vergetis et al.¹⁶⁴, en el año 2007, publican una serie retrospectiva de 45 tocolisis de mantenimiento en gestaciones simples y múltiples y con una duración del tratamiento de hasta 77 días, concluyendo que esta terapia retrasa el parto y está exenta de efectos adversos. En España también hay comunicaciones que abundan en estos mismos resultados favorables y que han sido publicadas, entre los años 2005 y 2011, por distintos servicios de obstetricia, como son los de los hospitales Virgen del Camino de Pamplona, Miguel Servet de Zaragoza, Cruces de Bilbao, Gregorio Marañón de Madrid, Juan Ramón Jiménez de Huelva, General de Elche, Clínico San Carlos de Madrid, La Paz de Madrid y Complejo Hospitalario de Orense. Entre todos estos centros nacionales se recogen 104 casos de tocolisis de mantenimiento con atosiban y con muy diversas indicaciones (APP refractaria al tratamiento de choque, gestación múltiple, polihidramnios, RPMP, bolsa amniótica prolapsada con o sin cerclaje de emergencia, útero miomatoso, varicela materna en la semana 39, etc.), oscilando el tiempo de tratamiento entre unos días y 10 semanas^{7,165-173}.

Al hilo de todo lo anterior, el propósito del presente estudio es analizar la eficacia y seguridad de atosiban e intentar encontrar respuestas a algunos de los interrogantes inherentes a la tocolisis de mantenimiento con dicho fármaco.

5.2. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS DE LAS MUESTRAS

Con el propósito de evaluar la homogeneidad de las muestras, se estudiaron una serie de características obstétricas que podrían influir sobre las principales variables objeto de nuestro estudio. En concreto, se valoraron la edad materna, paridad y tipo de gestación, así como la edad gestacional, test de Bishop y longitud cervical al comienzo de la APP y la presencia de factores desfavorables asociados a ésta, tanto del grupo control como del grupo de estudio.

El análisis comparativo demostró que **las muestras eran homogéneas** en cuanto a todas las características obstétricas citadas, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas. No obstante, dos de estas variables mostraron unas diferencias con tendencia a la significación estadística; en concreto, la edad gestacional al comienzo de la APP ($p=0,084$) y la cervicometría inicial ($p=0,092$). Y esto supone un “relativo” peor pronóstico de frenación en la muestra de estudio, en la que, como promedio, la APP se manifestaba una semana antes y ya con un mayor acortamiento cervical.

5.3. CALIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO

Con respecto a la clasificación del tratamiento tocolítico en éxitos, fracasos o finalizaciones forzadas, hay que admitir, en primer lugar, que, aunque no se la puede negar cierta utilidad como método de evaluación de la eficacia terapéutica, no deja de ser un tanto artificial e imprecisa. Y ello es así porque el concepto de “éxito del tratamiento tocolítico” es, en mayor o menor grado, subjetivo, ambiguo y controvertido, barajándose numerosas definiciones del mismo. Evidentemente, solo se puede hablar de éxito total cuando se alcanza el término de la gestación. Sin embargo, otras muchas consideraciones pueden definir el éxito del tratamiento tocolítico, tales como el conseguir retrasar el parto un tiempo significativo o el evitar la mortalidad y reducir la morbilidad perinatal. En consecuencia, de manera convencional, se viene admitiendo que el éxito de la tocolisis es absoluto cuando se consigue prolongar la gestación más de 14 días y se alcanza la semana 37; que este éxito es relativo si se logra retrasar el parto más de 14 días, pero sin que se llegue a la semana 37; y que la tocolisis ha

fracasado cuando no se consigue prolongar el embarazo más allá de las dos semanas. No obstante, estos asertos son un tanto simplistas y, en consecuencia, actualmente se prefiere definir el éxito o el fracaso del tratamiento tocolítico mediante la aplicación de diferentes índices, como son el de **índice de Weidinger** (que puntúa la edad gestacional al inicio y final del tratamiento tocolítico, la duración de éste y el peso del recién nacido) o, incluso mejor, por su sencillez, el **índice de Richter**¹⁵⁸, que será analizado posteriormente.

Sea como fuere, y asumiendo las limitaciones de nuestra clasificación, hay que destacar que **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** entre las tasas de éxitos, fracasos y finalizaciones forzadas observadas en los grupos control y de estudio, si bien el porcentaje de fracasos terapéuticos fue algo mayor en el grupo control (21,21% frente a 12,12% en el grupo de estudio) y el de finalizaciones forzadas ligeramente superior en el grupo de estudio (24,24% frente a 15,15% en el grupo control).

Igualmente, se debe resaltar que, según nuestros resultados, y en contra de lo que en un principio se podría pensar, la gestación múltiple tenía el mismo pronóstico que la simple en lo referente al éxito o fracaso del tratamiento tocolítico, no resultando un factor de riesgo determinante. De hecho, el éxito terapéutico se alcanzó en el 66,67% de las gestaciones simples del grupo control y en el 72,73% de las gestaciones simples del grupo de estudio, mientras que en los embarazos múltiples las tasas de éxito eran, respectivamente, del 60% y del 59,09%, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, es evidente que la **causa principal de la finalización obligada de la gestación fue el RPBF**, que estaba presente en 4 de los 5 casos del grupo control y en 5 de los 8 casos del grupo de estudio, siendo motivos menos importantes la metrorragia -con un caso en el grupo control y dos en el de estudio- y la corioamnionitis -con un solo caso en el grupo de estudio-.

5.4. ANÁLISIS DE AMBAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Al estudiarse cómo se llevó a cabo el tratamiento tocolítico en ambos grupos de gestantes con APP, se puede advertir que nos encontramos ante dos estrategias terapéuticas radicalmente diferentes.

Con el propósito de establecer comparaciones, en la muestra que constituye el **grupo control**, el periodo comprendido entre el inicio de la APP y el parto puede ser dividido en **dos etapas**: la etapa de la tocolisis de choque y la subsiguiente etapa de latencia. De igual modo, en la cohorte de gestantes que conforman el **grupo de estudio**, dicho periodo abarca **tres etapas**: la de la tocolisis de choque, la de la tocolisis de mantenimiento y, por último, la etapa de latencia hasta el momento del parto (Figura 46).

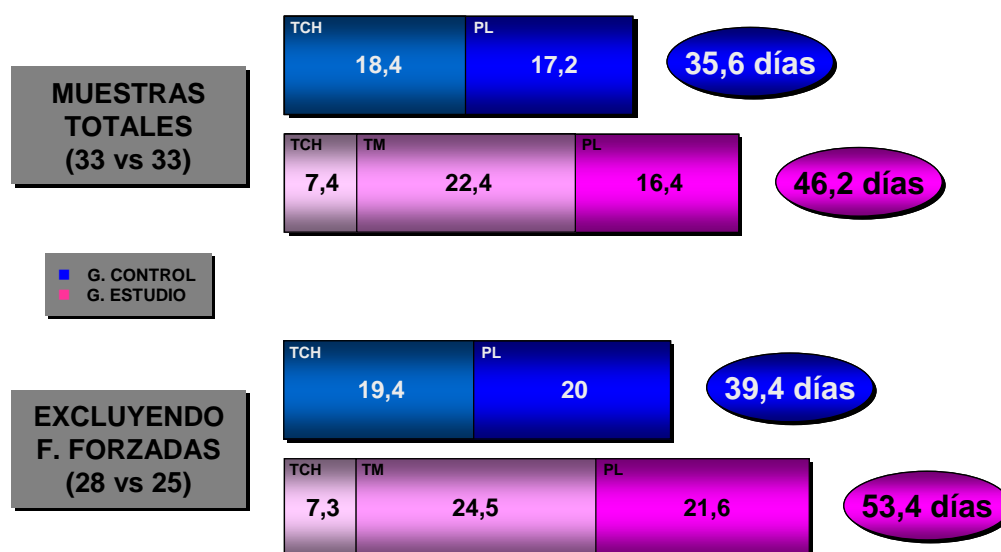


Figura 46: Promedio de días de duración de las diferentes etapas en que se dividen ambas estrategias terapéuticas, tanto sobre el total de las muestras como tras excluirse las finalizaciones forzadas (TCH: tocolisis de choque. TM: tocolisis de mantenimiento. PL: periodo de latencia)

5.4.1. TOCOLISIS DE CHOQUE

En el **grupo control**, solo se empleó una tocolisis de choque intensiva, básicamente con atosiban, aunque en determinados casos se administraron otros uterolíticos de rescate (ritodrine, nifedipino y/o indometacina), pero no utilizándose en ninguna circunstancia tocolisis de mantenimiento. El tocolítico de rescate administrado como primera opción fue ritodrine, si bien en algunos casos se recurría al empleo de nifedipino o, más raramente, de indometacina. Además, siguiéndose los criterios de inclusión definidos en el capítulo 3, todos los casos reclutados fueron tratados con cuatro o más ciclos de tocolisis, con al menos dos ciclos de atosiban.

Partiendo de estas premisas, en el grupo control, 9 gestantes (27,27%) recibieron atosiban como única terapia de choque, mientras que 24 mujeres (72,73%) fueron tratadas con atosiban más otro u otros tocolíticos de rescate, de manera que 13 mujeres solo necesitaron un fármaco de rescate, 9 precisaron dos y 2 pacientes recibieron tres tocolíticos de rescate. Esto supone que en el total de la muestra que conforma el grupo control se administraron 174 ciclos de tocolisis, a expensas de 113 ciclos de atosiban y 61 ciclos de diferentes tocolíticos de rescate (41 de ritodrine, 16 de nifedipino y 4 de indometacina), siendo la media de ciclos totales de tocolisis por paciente 5,27 y la media de ciclos de atosiban por gestante 3,42 (Figura 47).

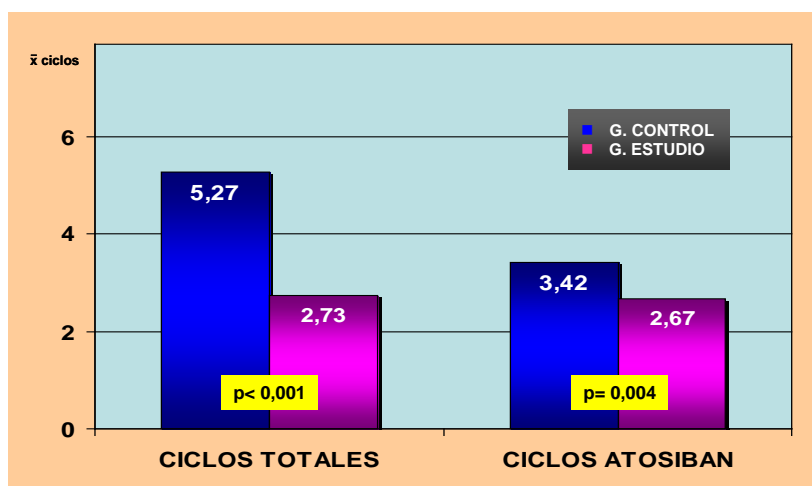


Figura 47: Ciclos de tocolisis de choque por paciente

Por el contrario, la terapia de choque utilizada en el **grupo de estudio** fue, en tres aspectos, muy diferente a la empleada en el grupo control. En primer lugar, únicamente se basó en el manejo de la APP mediante atosiban, aunque en dos pacientes, y con carácter excepcional, se asociaba un ciclo de rescate con ritodrine, no empleándose en ningún caso nifedipino o indometacina. En segundo lugar, fue más restrictiva que la utilizada en el grupo control. Y en tercer lugar, en todos los casos y de manera sistemática se continuó con una tocolisis de mantenimiento con atosiban.

En consecuencia, en el total de la muestra que constituye el grupo de estudio, solamente se necesitaron 90 ciclos de tocolisis (88 ciclos de atosiban y 2 ciclos de ritodrine), de modo que la media de ciclos totales de tocolisis por

paciente fue 2,73 y la media de ciclos de atosiban por gestante 2,67, con diferencias estadísticamente significativas en relación a las medias observadas en el total de la muestra que integra el grupo control ($p < 0,001$ y $p = 0,004$, respectivamente) (Figura 47).

Paralelamente a este desigual número de ciclos, también había una acusada diferencia en la duración media de la tocolisis de choque, que fue de 18,36 días (19,4 días si se excluían las finalizaciones forzadas) en el grupo control y de solo 7,42 días (7,32 días al no contabilizarse las finalizaciones forzadas) en el grupo de estudio, siendo las diferencias, igualmente, estadísticamente significativas ($p < 0,001$, en ambos casos) (Figura 46).

Gracias a que la terapia de choque fue **significativamente más limitada en el grupo de estudio**, tanto en lo referente a la administración de un menor número de ciclos de tocolisis como en lo relativo a su menor duración en el tiempo, y, sobre todo, a que apenas se administraron tocolíticos de rescate, cuyo perfil de seguridad es muy inferior al de atosiban^{1,2,7,30,108-111}, su tolerancia fue mucho mejor que la observada en el grupo control, como posteriormente será analizado con detalle en el apartado 5.5.1.

Por último, destacar que las comparaciones entre las puntuaciones promedio del test de Bishop al inicio (3,64 en el grupo control frente a 4,33 en el grupo de estudio) y al final de la tocolisis de choque (4,95 en el grupo control, una vez excluidos los 12 casos que se podrían clasificar como no exitosos, frente a 5,76 en el grupo de estudio) apuntan hacia un “relativo” peor pronóstico de frenación en el grupo de estudio, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Y estos datos de peor pronóstico se sumarían a otro ya referido, el comienzo de la APP más precozmente en el grupo de estudio, aunque también sin significación estadística.

5.4.2. TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

La tocolisis de mantenimiento, que marcaba la principal diferencia entre ambas estrategias terapéuticas, solo se utilizó en los 33 casos que constituyen el grupo de estudio, resultando claramente exitosa en 21 de ellos (63,64%). Sin embargo, en 4 casos (12,12%) la tocolisis de mantenimiento fracasó, desencadenándose el parto a pesar de la misma, y en otros 8 casos (24,24%) la

gestación se tuvo que finalizar por causas ajenas al tratamiento uterolítico. Si se excluyen estos 8 últimos casos, se puede concluir que la terapia empleada en el grupo de estudio resultó exitosa en el 84% de las APP (21 gestaciones), fracasando en el 16% restante (4 embarazos).

En el total de la muestra del grupo de estudio, la tocolisis de mantenimiento, como promedio, se inició en la semana 28+1 y se finalizó en la semana 31+1, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y que corrobora su eficacia e **importante protagonismo en la prolongación de la gestación**. De hecho, este tratamiento se dilató entre 6 y 61 días, siendo su promedio de duración de 22,39 días, y llegando hasta los 24,48 días cuando se excluían las 8 finalizaciones forzadas (Figura 46).

5.4.3. PERIODO DE LATENCIA

El periodo de latencia que transcurría entre el final del tratamiento tocolítico y el parto tenía una duración similar en ambos grupos. En el grupo control, su duración media fue de 17,24 días, llegando a los 19,96 días cuando se excluían las finalizaciones forzadas. Dichos tiempos, en el grupo de estudio fueron, respectivamente, 16,39 y 21,6 días, sin que las diferencias alcanzaran la significación estadística (Figura 46).

De estos resultados se puede deducir que, una vez que se finalizaba la terapia uterolítica, el desencadenamiento del parto se producía después de un **tiempo de latencia similar** y con independencia de la estrategia terapéutica seguida. Aun así, hay que tener presente que, al iniciarse este periodo de latencia en los casos exitosos de ambas muestras, las modificaciones cervicales eran significativamente mayores en el grupo de estudio que en el grupo control, siendo las puntuaciones medias del test de Bishop 6,81 y 4,95, respectivamente ($p = 0,005$).

Igualmente, debemos resaltar el hecho de que, gracias a la tocolisis de mantenimiento, el periodo de tiempo comprendido entre la terminación de la tocolisis de choque y el parto fue mucho mayor en el grupo de estudio que en el grupo control. En éste, tal como ya ha sido expuesto, dicho periodo de tiempo fue de 17,24 días, y de 19,96 días al excluirse las finalizaciones forzadas, mientras que en el grupo de estudio, al sumarse los tiempos de la terapia de

mantenimiento y del periodo de latencia ulterior, se alcanzaban los 38,78 y 46,08 días, respectivamente, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$, en ambos casos) (Figura 46).

Ahora bien, la circunstancia, ya referida, de que el tiempo empleado en la tocolisis de choque era más breve en el grupo de estudio, hacía que las diferencias finales entre el inicio de la APP y el parto no fueran tan acusadas, tal como será analizado con posterioridad en el apartado 5.8., en el que se evalúan las variables que verdaderamente nos van a permitir comparar la eficacia real de estas dos estrategias terapéuticas tan distintas, y que se concretan en el tiempo que discurría desde el inicio de la APP hasta el momento del parto y en el índice de Richter.

5.5. PERFIL DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO

5.5.1. PERFIL DE SEGURIDAD DE LA TOCOLISIS DE CHOQUE

Según nuestros resultados, el perfil de seguridad de la tocolisis de choque empleada en el grupo de estudio fue claramente superior al de la tocolisis de choque convencional utilizada en el grupo control, con un significativo menor número de efectos adversos maternos ($p < 0,001$) y fetales ($p < 0,001$) (Tabla 42).

Esto guarda una relación directa con el hecho de que la tocolisis de choque en el grupo de estudio fue significativamente más limitada que en el grupo control, tanto en lo referente a la administración de un menor número de ciclos de tocolisis ($p < 0,001$) como en lo relativo a su menor duración en el tiempo ($p < 0,001$), pero, sobre todo, con la no utilización de tocolíticos de rescate, cuyo perfil de seguridad es inferior al de atosiban^{1,2,7,30,108-111}.

EFFECTOS ADVERSOS	GRUPO CONTROL (n: 33)	GRUPO DE ESTUDIO (n: 33)	P
Maternos	66,67% (22/33)	6,06% (2/33)	< 0,001
Fetales	45,45% (15/33)	6,06% (2/33)	< 0,001

Tabla 42: Efectos adversos de la tocolisis de choque

Tal es así, que todos los efectos adversos maternos recogidos en el grupo control eran achacables a ritodrine (síntomatología cardiovascular, cefalea y síntomatología digestiva), nifedipino (síntomatología cardiovascular, cefalea y mareos) y/o indometacina (síntomatología digestiva), aunque, en general, fueron de escasa entidad, salvo dos severas hipotensiones arteriales, una atribuible a ritodrine y otra a nifedipino. Asimismo, todos los efectos adversos fetales registrados en esta cohorte de gestantes, consistentes en taquicardias moderadas, se correspondían con la utilización de ritodrine, sin que se apreciaran complicaciones maternas o fetales en relación con la administración de atosiban.

De igual manera, en ningún caso del grupo de estudio hubo complicaciones imputables al empleo de atosiban, si bien las dos gestantes que recibieron un único ciclo de ritodrine presentaron efectos maternos cardiovasculares, consistentes en taquicardia y palpitaciones en una paciente y solo taquicardia en la otra, así como taquicardia fetal moderada en ambos casos.

En conclusión, y en virtud de los hallazgos descritos, se puede afirmar que **una tocolisis de choque más breve y basada en la administración exclusiva de atosiban, tal como se empleaba en el grupo de estudio, ha de ser mejor tolerada** que una tocolisis de mayor duración y en la que se recurre a tocolíticos de rescate como ritodrine, nifedipino o indometacina, lo que se corresponde con la estrategia terapéutica seguida en el grupo control.

Y en consonancia con nuestros resultados, hemos de destacar que diversos estudios clínicos y varias revisiones sistemáticas Cochrane avalan que **atosiban** es, con diferencia, el fármaco tocolítico más seguro, tanto para la madre como para el feto. Su perfil de seguridad es similar al del placebo y presenta muy escasos efectos secundarios. Aunque tiene afinidad no solo por los receptores de vasopresina V_{1a} uterinos, sino también por los receptores V_{1a} extrauterinos (localizados en vasos, miocardio, hepatocito, plaquetas, cerebro y glándula suprarrenal), V_{1b} (situados en adenohipófisis, páncreas, cerebro y médula suprarrenal) y V_2 (cuya principal ubicación son los túbulos colectores renales), las repercusiones cardiovasculares, neurológicas o renales no son significativas, posiblemente porque durante el trabajo de parto se produce un aumento sustancial en la expresión de los receptores de oxitocina, sin que se modifique el número de receptores de vasopresina¹⁷⁴. De hecho, atosiban prácticamente carece de efectos adversos fetales o neonatales y los efectos secundarios

maternos suelen ser nulos o leves, siendo el más frecuente las náuseas (14%), seguido de hiperglucemia, cefalea, mareos, taquicardia, hipotensión arterial, rubor, vómitos y reacción en el sitio de la inyección (1-10%). Todo ello condiciona hasta 15 veces menos interrupciones del tratamiento por acontecimientos adversos y un mayor grado de cumplimiento de la corticoterapia anteparto. Por otra parte, atosiban no presenta contraindicaciones específicas, salvo la hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes^{1,2,7,30,64,108-111}.

En principio, también se puede considerar como seguro **nifedipino**^{1,7,30,46,64}, aunque puede provocar algunos efectos secundarios maternos, en general tolerables, como hipertransaminasemia, rubor, taquicardia, sofocos, cefalea, mareo o náuseas. Sin embargo, se ha comunicado que en animales puede reducir el flujo uteroplacentario y provocar malformaciones digitales, si bien no hay evidencias de toxicidad o teratogenia fetales en seres humanos^{175,176}. Además, aunque es infrecuente en gestaciones simples y no complicadas, está descrito que nifedipino puede causar disnea, edema agudo de pulmón, depresión miocárdica, fibrilación auricular, infarto de miocardio y grave hipotensión materna, con reducción del flujo uteroplacentario e incluso muerte fetal^{142,177-184}; efectos adversos que se han visto incrementados en relación con la mayor utilización de este fármaco^{1,30}. Por todo ello, nifedipino está formalmente contraindicado en caso de hipersensibilidad al mismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia o bloqueo cardíacos, hipotensión arterial basal, así como asociado a otros fármacos antihipertensivos, sulfato de magnesio, betamiméticos y donantes de óxido nítrico, debiéndose emplear con gran precaución durante la gestación^{1,7,30}.

Frente a estos dos fármacos ya comentados, los betamiméticos y los inhibidores de la ciclooxigenasa carecen claramente de un adecuado perfil de seguridad, presentando muy significativos efectos adversos maternos, fetales y neonatales^{1,2,7,30,46,64}.

Los **betamiméticos** tienen importantes efectos secundarios maternos de carácter general, como náuseas, vómitos, íleo paralítico, cefalea, ansiedad, agitación o erupción cutánea. Por sus acciones sobre el músculo cardíaco y en relación con la vasodilatación que provocan, condicionan sustanciales efectos adversos cardiovasculares, que incluyen taquicardia, palpitaciones, rubor, acaloramiento, hipotensión arterial, hipotensión supina, dolor torácico,

alteraciones electrocardiográficas (alargamiento QT, aplanamiento o inversión de T o depresión ST), arritmia cardíaca (taquicardia supraventricular, extrasístoles, fibrilación auricular, etc.) e incluso isquemia miocárdica. Como consecuencia del aumento de la lipólisis y glucogenólisis que inducen, los betamiméticos también se relacionan con una serie de efectos metabólicos indeseables, entre los que destacan la acidosis metabólica, hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipopotasemia. Además, causan un incremento en los niveles de renina, dando lugar a retención hídrica, hemodilución e hipernatremia. Otra complicación materna inherente al tratamiento con betamiméticos es el edema agudo de pulmón, muy en relación con la sobrecarga cardíaca, el incremento de la volemia y el aumento de la permeabilidad de los capilares alveolares, aunque en su desencadenamiento suelen coadyuvar otros factores (no respetar contraindicaciones, tratamientos prolongados, sobredosificación, sobrecarga hídrica, corticoterapia, gestación múltiple, anemia, hipertensión arterial, corioamnionitis, etc.). Por último, y puesto que los betamiméticos atraviesan la barrera placentaria, estos fármacos también presentan efectos adversos fetales y neonatales, que incluirían taquicardia, hipotensión arterial, acidosis metabólica, hiperinsulinemia con hipoglucemia neonatal e hipopotasemia, así como disminución del índice de pulsatilidad en arteria umbilical y aumento del mismo en arteria cerebral media, con una significación clínica incierta. Y en tratamientos prolongados o inadecuados se han descrito engrosamientos del tabique interventricular, taquicardia supraventricular e incluso isquemia y necrosis miocárdica¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

En este sentido, King et al.⁹⁶, en el año 2003, realizan un metaanálisis que incluye 8 ensayos clínicos y 512 embarazadas con APP y constatan menos efectos adversos con nifedipino que con ritodrine. Asimismo, en el metaanálisis de Anotayanonth et al.¹⁸⁸, del año 2004, que comprende 11 ensayos clínicos y 1.320 pacientes, estos autores encuentran muchas más reacciones adversas con betamiméticos que con placebo o ausencia de tratamiento. Igualmente, Papatsonis et al.¹¹⁶, en el año 2005, llevan a cabo un metaanálisis que engloba 4 ensayos clínicos y más de 1.000 gestantes, en el que comparan betamiméticos y atosiban, apreciando muchas más reacciones adversas graves con los primeros, de modo que concluyen que por cada 6 APP tratadas con atosiban en lugar de con betamimético se evita una complicación que obliga a suspender el tratamiento.

En relación con todo lo referido anteriormente, los betamiméticos están contraindicados en caso de hipersensibilidad a los mismos, metrorragia severa, hemorragia cerebral o de otras localizaciones vitales, hipertiroidismo, diabetes grave o descompensada, cardiopatía, cefalea migrañosa, glaucoma, insuficiencia renal, hipopotasemia, anemia severa, preeclampsia grave o eclampsia y situaciones que favorecen el edema agudo de pulmón. De igual manera, se debe evitar asociarlos a determinados medicamentos (sulfato de magnesio, antagonistas del calcio, IMAO, metilxantinas, digitálicos y anestésicos halogenados). Por todo ello, en países de nuestro entorno, a lo largo de los últimos años, sus autoridades sanitarias han prohibido (Francia y Reino Unido) o formalmente desaconsejan (Italia y Grecia) el empleo de los betamiméticos con fines tocolíticos.

Los fármacos **inhibidores de la ciclooxigenasa** también conllevan significativos efectos adversos maternos, fetales y neonatales, y aunque la revisión sistemática Cochrane de King et al.¹⁸⁹ y el metaanálisis de Loe et al.¹⁹⁰, ambos publicados en el año 2005, determinan que se carece de suficiente información sobre el perfil de seguridad de indometacina, hay numerosas publicaciones que ratifican que éste es inadecuado y que aconsejan utilizarla con gran cautela^{1,2,30}. En la gestante, indometacina puede causar problemas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal y ulceraciones; neurológicos, que incluyen cefalea, vértigo, acúfenos, mareo, depresión y psicosis; renales, como oliguria transitoria e insuficiencia renal reversible o irreversible; y hematológicos, que comprenden neutropenia, trombopenia, disfunción plaquetaria y aplasia medular. Pero sus complicaciones más graves son las fetales y neonatales, siendo su base etiopatogénica fundamental la vasoconstricción. Entre ellas, las más importantes son la constricción o cierre precoz del *ductus* arterioso fetal, HIV, EN, disfunción plaquetaria, oligoamnios, daño renal y daño hepático^{1,7,30,64,190}.

Se consideran contraindicaciones maternas de indometacina la hipersensibilidad a la misma, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, úlcus gástrico o duodenal, trastornos de la coagulación, hipertensión arterial y RPM y se debe evitar su asociación con aminoglucósidos. Sus contraindicaciones fetales incluirían la edad gestacional superior a 32-34 semanas, oligoamnios, transfusión

fetofetal, cardiopatía *ductus* dependiente y la sospecha o evidencia de coagulopatía.

5.5.2. PERFIL DE SEGURIDAD DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

En lo concerniente a la tocolisis de mantenimiento con atosiban, también hemos de destacar, en virtud de nuestros resultados, su excelente perfil de seguridad. Esta terapéutica se utilizó como mínimo durante 6 días y como máximo a lo largo de 61 días, siendo el promedio del tiempo de tratamiento por paciente de 22,39 días, lo que supone que para el total de la muestra del grupo de estudio se administró durante 739 días; tiempo que consideramos lo suficientemente amplio como para evaluar de manera adecuada su tolerancia y perfil de seguridad, así como para proporcionarnos una importante experiencia sobre su manejo.

El análisis de nuestra casuística confirmó que la tocolisis de mantenimiento con atosiban **carecía de efectos adversos fetales** y que las complicaciones maternas eran infrecuentes y de muy escasa relevancia, no condicionando en ningún caso la necesidad de interrumpir el tratamiento. Estas complicaciones maternas solo se presentaron en 3 pacientes (9,09%) y consistían exclusivamente en **reacciones locales en el lugar de la punción** para la perfusión i.v., solucionándose mediante antiinflamatorios locales y cambiando el sitio de la punción.

Este adecuado perfil de seguridad de la tocolisis de mantenimiento con atosiban ya ha sido descrito en años recientes por diferentes autores, aunque fundamentando sus conclusiones en series pequeñas, retrospectivas y sin grupo control^{7,165-173}. Solo Vergetis et al.¹⁶⁴, en el año 2007, publican una serie mayor que la nuestra, en concreto de 45 casos, si bien igualmente retrospectiva y sin grupo control, también concluyendo que este tratamiento está exento de efectos adversos. Asimismo, el ya citado ensayo clínico (PTL-098) controlado, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo, en el año 2000, por Valenzuela et al.¹³⁴, aunque con un diseño muy diferente al de nuestro estudio y comparando atosiban de mantenimiento por vía subcutánea y a un ritmo de perfusión de 30µg/min (261 casos) frente a placebo subcutáneo (252 casos), demostró que las reacciones adversas maternofetales eran similares, salvo que

en el grupo del atosiban de mantenimiento las reacciones locales en el sitio de punción fueron significativamente más frecuentes.

Esta contrastada y óptima tolerancia de atosiban es una de las principales razones que apoyan su empleo como tocolítico de mantenimiento de primera elección, a la que habría que sumar los esperanzadores resultados del ensayo clínico de Valenzuela et al., su ausencia de contraindicaciones, su uso autorizado en España y el hecho de que normalmente será el mismo fármaco que se empleó para la tocolisis de choque^{7,134}. Aun así, algunas escuelas obstétricas, en especial en EE UU y Japón, países en los que atosiban no está autorizado, consideran que nifedipino, que se puede administrar por vía oral y tiene un bajo coste económico, debe ocupar este lugar prioritario^{1,30,162}. Sin embargo, este antagonista del calcio tiene unas desventajas sustanciales, como son su dudosa eficacia, peor tolerancia, importantes contraindicaciones y uso no autorizado en nuestro país^{7,77,142,151,152}.

En definitiva, los resultados del presente estudio avalan, de acuerdo con la bibliografía disponible sobre el tema, que **una tocolisis de choque restringida, limitada al empleo de atosiban, y seguida de una tocolisis de mantenimiento con este mismo fármaco, aporta un perfil de seguridad muy superior** a la que ofrece una tocolisis de choque intensiva, prolongada y en la que se utilizan, una vez que la respuesta a atosiban no es la adecuada, otros tocolíticos de rescate.

5.6. AMNIOCENTESIS PARA ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Una **importante novedad** que aporta nuestro estudio sobre la eficacia y seguridad de la tocolisis de mantenimiento con atosiban radica en incluir en su protocolo de actuación la realización de amniocentesis para estudio microbiológico del líquido amniótico, conducta que ningún ensayo clínico al respecto contempla^{6,7,134,142-146,150-154}.

La justificación de esta práctica se cimenta en que los conocimientos actuales sobre el tema sugieren que muchas APP clasificadas, en principio, como idiopáticas pueden tener su origen en una **corioamnionitis subclínica**, de manera que parece sensato descartar esta posibilidad cuando nos vamos a

decantar por una conducta obstétrica expectante, como a menudo se hace en la RPMP y en la APP, no siendo excepcional la asociación de ambas patologías^{2,7}.

Aunque es cierto que la prevalencia de la infección amniótica subclínica es difícil de precisar, se estima que en la APP con bolsa íntegra subyace una corioamnionitis asintomática en el 10-30% de los casos⁷⁻⁹, mientras que en la RPMP es de esperar una frecuencia incluso mayor, en torno al 30-40%, pero llegando al 50% en presencia de oligoamnios y alcanzando el 75% si además se asocia dinámica uterina^{7,9-11}.

Por tal motivo, en las pacientes incluidas en la muestra que conforma el grupo de estudio, cuando contemplábamos que existía un riesgo significativo de corioamnionitis subclínica, se realizó amniocentesis para diagnóstico microbiológico, llevándose a cabo esta práctica tanto en las gestaciones simples como en los embarazos gemelares.

En este sentido, se consideraron **grupos de riesgo** de infección amniótica subclínica la RPMP, la metrorragia del segundo o tercer trimestre de causa desconocida y la APP con bolsa amniótica íntegra pero con factores desfavorables asociados (edad gestacional inferior a 28 semanas, refractariedad al tratamiento tocolítico, bolsa amniótica prolapsada en vagina, portadora de DIU o cerclaje cervical y analítica materna sospechosa en ausencia de clínica de corioamnionitis). Grupos de riesgo en los que de esperar entre un 15% y un 75% de cultivos del líquido amniótico positivos, según los resultados aportados por diferentes autores, como Romero et al., Rincón et al., Ovalle et al., Abehsera, Gómez et al. y Becker y Gómez^{8,9,11,12,17,18}.

En concreto, Rincón et al.⁹, en el año 2010, publican un estudio retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario La Paz, que incluye 35 gestaciones en las que el examen anatomopatológico posparto demostraba la existencia de una corioamnionitis histológica y/o funisitis, confirmando la validez de los grupos de riesgo anteriormente descritos. Sobre el total de la muestra, solo en 7 casos (20%) había una sospecha de corioamnionitis clínica durante el embarazo, mientras que en 28 gestaciones (80%) las pacientes permanecieron asintomáticas hasta el parto. Sin embargo, en 6 casos de ese primer subgrupo (85,71%) y en 22 del segundo (78,57%) se encontraron uno o más factores de riesgo de infección, siendo los más frecuentes la RPMP, la APP por debajo de la semana 28 y la APP refractaria al tratamiento tocolítico (Tabla 43). Por otra parte,

también es de destacar que este estudio demostró una íntima correlación entre la infección intraamniótica y el SRIF, cuya clínica estaba presente, en forma de sepsis neonatal, leucomalacia periventricular o displasia broncopulmonar, en 17 de los 35 casos reclutados (48,57%).

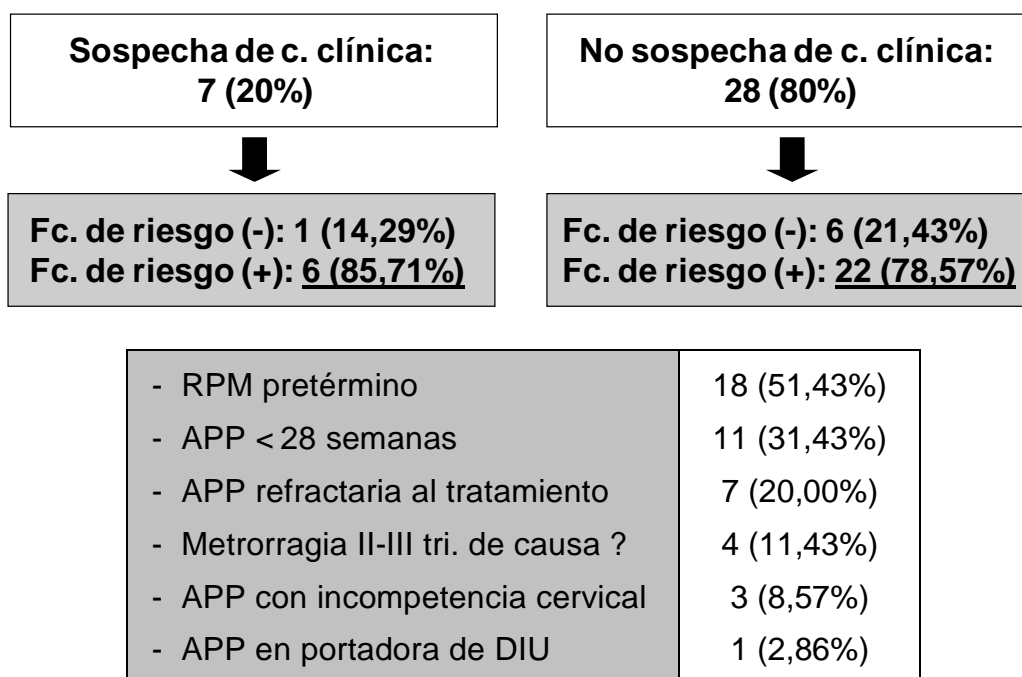


Tabla 43: Factores de riesgo de corioamnionitis (Rincón et al., 2010⁹)

De igual forma, Abehsera¹², a lo largo del año 2011, también en el Hospital Universitario La Paz, lleva a cabo un ensayo clínico prospectivo, consistente en la realización de amniocentesis para diagnóstico microbiológico en embarazos que presentan los factores de riesgo anteriormente descritos, y ratifica el valor pronóstico de estos y la alta prevalencia de la infección subclínica en su presencia.

Este estudio incluye 46 amniocentesis, 38 practicadas en gestaciones simples y 8 en embarazos gemelares, obteniéndose líquido amniótico de la primera bolsa en 6 casos y de ambas bolsas en 1 caso. Las indicaciones de la técnica fueron las siguientes: RPMP (21 casos; 45,65%); APP por debajo de la semana 28 (14 casos; 30,43%); APP refractaria al tratamiento tocolítico (5 casos; 10,87%); bolsa amniótica prolapsada en vagina (3 casos; 6,52%); metrorragia de causa desconocida (2 casos; 4,35%); y analítica materna sospechosa en ausencia de clínica de corioamnionitis (1 caso; 2,17%). El procedimiento resultó

seguro y sin complicaciones en 42 casos (91,3%), entre los que se incluyen los 8 realizados en gestaciones gemelares, sucediendo lo contrario en 4 casos (8,7%). No obstante, en tres gestaciones simples las complicaciones fueron autolimitadas y no tenían repercusión maternofoetal. En concreto, en dos pacientes la punción transplacentaria provocó un pequeño sangrado que hacía no valorable el estudio bioquímico del líquido amniótico, y en otra mujer la punción accidental del cordón ocasionó una discreta hemorragia que, asimismo, invalidaba el análisis bioquímico de la muestra obtenida. Por el contrario, en otra gestación simple (2,17%) la complicación fue grave y la amniocentesis desencadenó una intensa dinámica uterina, apareciendo un compromiso fetal agudo y que obligó a la realización de una cesárea por RPBf, extrayéndose un feto con una severa anemia.

Asimismo, los resultados del ensayo clínico de Abehsera¹² confirman el alto riesgo de corioamnionitis subclínica en presencia de estos factores de riesgo (sobre todo los tres primeros en frecuencia), encontrándose infección subclínica en 15 de las 46 muestras obtenidas (32,61%), a expensas de los siguientes gérmenes.

- *Ureaplasma urealyticum* / *Mycoplasma genitalium* (ocho casos).
- *Fusobacterium nucleatum* (dos casos).
- *Streptococo mitis* (un caso).
- *Streptococo anginosus* (un caso).
- *Ureaplasma urealyticum* + *Streptococo mitis* (un caso).
- *Ureaplasma urealyticum* + citomegalovirus (un caso).
- PCR 16S (+), no siendo posible la pirosecuenciación del material genético detectado con el fin de identificar el germen responsable (un caso).

Al hilo de lo anterior, otro aspecto controvertido, a propósito de nuestra conducta, radica en la actuación a seguir en la gestación múltiple, puesto que prácticamente no existe bibliografía que analice el papel de la infección corioamniótica en el desencadenamiento del parto pretérmino múltiple, y mucho menos que valore si se debe realizar o no amniocentesis con propósitos microbiológicos.

Aun así, parece sensato pensar que en este tipo de embarazo la sobredistensión uterina ha de tener un mayor protagonismo etiológico que la infección, de manera que el estudio del líquido amniótico podría no estar indicado. Sin embargo, Romero et al.¹⁹¹ y Mazor et al.¹⁹², en los años 1990 y 1996, respectivamente, estudiaron la prevalencia de la corioamnionitis en la APP con bolsa íntegra en las gestaciones gemelares, mediante la realización de amniocentesis y análisis microbiológico del líquido amniótico de ambas bolsas y encontraron unos resultados contrarios a esa idea. Sumando las muestras de sus dos ensayos clínicos se alcanzan los 120 casos, siendo el cultivo de líquido amniótico positivo en 14 gestantes (11,67%). Y muy importante: en 7 pacientes (50%) la infección solo comprometía a la primera bolsa amniótica, en 6 gestaciones (42,86%) el cultivo fue positivo en ambas bolsas y únicamente en 1 caso (7,14%) la infección se limitaba exclusivamente a la segunda bolsa amniótica (Tabla 44).

CULTIVO POSITIVO	ROMERO et al. (n: 46)	MAZOR et al. (n: 74)	TOTAL (n: 120)
Global	5 (10,87%)	9 (12,16%)	14 (11,67%)
Primera bolsa	2	5	7 (50%)
Ambas bolsas	3	3	6 (42,86%)
Segunda bolsa	0	1	1 (7,14%)

Tabla 44: Amniocentesis de ambas bolsas en gemelares con APP y membranas íntegras
(Romero et al., 1990¹⁹¹ y Mazor et al., 1996¹⁹²)

Igualmente, en el ensayo clínico de Abehsera¹², el autor encuentra en las gestaciones gemelares una tasa de infección subclínica del 28,57%, a expensas de 2 casos de cultivo positivo del líquido amniótico (*Ureaplasma urealyticum* y *Fusobacterium nucleatum*, respectivamente) en 7 gestaciones investigadas, aunque hay que tener presente que su estudio analizó una muestra con un mayor riesgo de corioamnionitis subclínica que el que era de esperar en las series de Romero et al.¹⁹¹ y Mazor et al.¹⁹², en las que solo se incluían APP con bolsa íntegra.

Estos hallazgos sugieren, en primer lugar, que la prevalencia de la corioamnionitis subclínica en las gestaciones gemelares es significativa y similar a la encontrada en las gestaciones simples. De hecho, en un estudio publicado por Romero et al.⁸, en el año 1989, y que incluye 264 APP con bolsa íntegra en gestaciones únicas, la prevalencia de la infección intraamniótica era incluso menor (9,1%). Asimismo, en la citada serie de Abehsera¹², la tasa de infección subclínica en los embarazos simples fue del 34,21%, solo algo mayor que la encontrada en las gestaciones múltiples. Y en segundo lugar, parece evidente que la infección intraamniótica en la gestación gemelar se produce, básicamente, por vía ascendente, de modo que primero se compromete el primer feto y después el segundo, siendo excepcional la infección aislada del segundo gemelo, circunstancia que solo sucedía en uno de los 14 casos (7,14%) con cultivo positivo de la serie conjunta de Romero et al. y Mazor et al.^{191,192}.

Consecuentemente, los resultados de estos ensayos clínicos permiten afirmar que, en primer término, la amniocentesis para diagnóstico microbiológico en la gestación gemelar sí está justificada; y que, en segundo término, podría ser suficiente con solo llevarla a cabo en la primera bolsa, siendo ésta la conducta seguida en nuestra serie. Por el contrario, la gestación triple se consideró una contraindicación para su realización, tanto por suponer que la distensión uterina podría ser el factor etiológico fundamental en el desencadenamiento de la APP como por el posible incremento de los riesgos inherentes a la técnica.

Partiendo de estas premisas, en el grupo de estudio se realizó amniocentesis para estudio microbiológico en 22 casos (66,67%), mientras que en el grupo control nunca se hizo. Estas amniocentesis se llevaron a cabo en 9 gestaciones simples y en 13 embarazos gemelares. En ningún caso hubo complicaciones derivadas del procedimiento, aunque en 2 de los 22 casos no se pudo obtener líquido amniótico por la existencia de un oligoamnios severo, de modo que la técnica resultaba satisfactoria en 20 de las 22 gestaciones (90,91%), siendo la tasa de fracasos del procedimiento del 9,09%. En los 20 casos en los que se obtuvo líquido amniótico, el estudio microbiológico resultó negativo, condición indispensable para permitir la prolongación de la gestación. En contraposición, en 11 pacientes (33,33%) no se realizó amniocentesis: en 3 casos porque los factores de riesgo no eran definitivos; en 4 casos por la presencia de

contraindicaciones (3 gestaciones triples y 1 enfermedad de Von Willebrand); en 2 casos por rehusarla la mujer; y en otros 2 casos por problemas logísticos.

En definitiva, en virtud de nuestros resultados, y pese a que ninguna escuela obstétrica lo recomienda, **la inclusión de la amniocentesis diagnóstica en el protocolo de tocolisis de mantenimiento parece estar totalmente justificada.** La técnica es eficaz y segura, incluso en la gestación gemelar, y nos permite descartar una de las principales contraindicaciones para una conducta obstétrica expectante, como de hecho lo es la infección amniótica subclínica, patología con una prevalencia muy significativa y con un alto riesgo de complicaciones asociadas. Ciertamente, es destacable que no se encontrara corioamnionitis en ninguno de los 12 casos del grupo de estudio en los que se combinaba la realización de amniocentesis para estudio microbiológico y el posterior examen anatomopatológico de la placenta y anejos ovulares, y que en el único caso del grupo de estudio con esta patología (4,76%) no se había realizado estudio del líquido amniótico. Igualmente, en el grupo control, en el que no se hacía amniocentesis en ninguna circunstancia, se llegó al diagnóstico de corioamnionitis histológica en 2 de los 12 casos (16,67%) en los que se practicó análisis anatomopatológico de la placenta y anejos ovulares, constatándose una corioamnionitis aguda necrotizante en la única muerte perinatal registrada en dicho grupo.

5.7. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELATIVAS AL PARTO

5.7.1. TIEMPO DE INGRESO HASTA EL PARTO

Según nuestros resultados, la estrategia terapéutica empleada en el grupo de estudio condicionó la necesidad de un **significativo mayor tiempo de ingreso** de las gestantes hasta que se producía el parto. Cuando se analizaron los casos totales de ambas muestras, el promedio de tiempo de ingreso hasta el parto fue de 19,67 días en el grupo control, ascendiendo a 33,64 días en el grupo de estudio ($p < 0,001$). Y al excluirse las finalizaciones forzadas, en el grupo control la media fue ahora de 20,96 días, llegando en el grupo de estudio a 37 días ($p < 0,001$).

5.7.2. EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO

La edad gestacional media a la que se producía el parto fue mayor en el grupo de estudio que en el grupo control, tanto para el total de las muestras (33+4 frente a 33+0 semanas) como cuando se excluían las finalizaciones forzadas (34+6 frente a 33+4 semanas). No obstante, el análisis estadístico no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, y aunque eran menores en el grupo de estudio, **las tasas de prematuridad encontradas en ambas muestras no mostraron diferencias estadísticamente significativas**, tanto para el total de los casos del grupo control y del grupo de estudio (90,91% frente a 81,82%) como al no contabilizarse las finalizaciones forzadas (89,29% frente a 76%).

Estos hallazgos coinciden con los publicados por numerosos autores, si bien con unos diseños de sus estudios muy desiguales y utilizándose tocolíticos y estrategias terapéuticas muy diferentes. Pero aun teniéndose presente estas salvedades, es innegable que distintos ensayos clínicos^{134,142,152,153}, metaanálisis^{143,150} y revisiones sistemáticas Cochrane^{6,151} no aprecian que la edad gestacional en el momento del parto sea significativamente mayor cuando se recurre a la tocolisis de mantenimiento ni que ésta consiga disminuir las tasas de prematuridad. La excepción a estas conclusiones negativas se encuentra en el ya citado ensayo clínico de Sayin et al.¹⁵⁴, publicado en el año 2004, y en el que estos autores constatan que la tocolisis de mantenimiento con nifedipino es significativamente más eficaz que la ausencia de tratamiento en cuanto a su capacidad de prolongar la gestación y conseguir una mayor edad gestacional en el momento del parto, aunque sin observarse unos mejores resultados perinatales.

Abundando en lo mismo, es importante destacar que nadie ha podido demostrar que la tocolisis, no ya de mantenimiento sino en términos generales, sea una terapia capaz de reducir las tasas de prematuridad ni de mejorar los resultados perinatales en la APP^{30,73,75-77}. Sin embargo, también hay que admitir que, a día de hoy, seguimos sin disponer de estudios con fármacos tocolíticos con suficiente potencia estadística como para poder haber constatado dichos beneficios.

5.7.3. PESO AL NACIMIENTO

Tal como ha sido referido en el apartado anterior, ningún estudio sobre tocolisis^{7,30,73,75-78} y, en concreto, sobre tocolisis de mantenimiento^{6,134,142,143,150-154}, ha podido demostrar que esta terapia condicione unos mejores resultados perinatales, incluido el incremento significativo del peso de los recién nacidos.

Frente a ello, algunos de nuestros resultados aportan **datos favorables** en este sentido. Así, aunque la diferencia en el promedio del peso al nacimiento sobre la totalidad de nuestra casuística (64,62 g, a favor del grupo de estudio) no tenía significación estadística, cuando se excluían las finalizaciones forzadas dicho margen se ampliaba de un modo muy importante (206,54 g, también a favor del grupo de estudio), con una clara tendencia a la significación estadística ($p=0,052$), la cual se habría alcanzado con solo haber incluido un caso más en cada cohorte (43 frente a 44 neonatos), siempre y cuando sus comportamientos hubieran sido homogéneos con respecto a los observados en las muestras ya reclutadas. Es más, cuando en las gestaciones múltiples se contabilizó un único peso promedio, aunque la diferencia entre las medias observada al comparar el total de las muestras tampoco era significativa (144,67 g más en la muestra de estudio), al excluirse las finalizaciones forzadas llegaba a los 298,61 g, diferencia que sí alcanzaba la significación estadística ($p=0,040$) (Tabla 45).

PESO INDIVIDUAL (g)	GRUPO CONTROL	GRUPO DE ESTUDIO	DIFERENCIA DE PESO	p
Muestras totales (50 vs 58)	1.862,28 (DS 449,85)	1.926,90 (DS 597,85)	+ 64,62	0,532 (NS)
Excluyendo f. forzadas (42 vs 43)	1.935,88 (DS 431,06)	2.142,42 (DS 527,43)	+ 206,54	0,052 (NS)

PESO PROMEDIO (g)	GRUPO CONTROL	GRUPO DE ESTUDIO	DIFERENCIA DE PESO	p
Muestras totales (33 vs 33)	1.885,57 (DS 492,80)	2.030,24 (DS 665,34)	+ 144,67	0,319 (NS)
Excluyendo f. forzadas (28 vs 25)	1.970,67 (DS 460,63)	2.269,28 (DS 570,96)	+ 298,61	0,040

Tabla 45: Peso de los recién nacidos

5.7.4. VÍA DEL PARTO

En lo referente a la vía del parto, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** entre ambos grupos. En el grupo control se realizó un 69,7% de cesáreas y se finalizó por vía vaginal el 30,3% de las gestaciones. En el grupo de estudio, estos porcentajes eran, respectivamente, del 51,52% y del 48,48%.

5.7.5. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Sobre el total de nuestra casuística, se hizo estudio anatomopatológico de la placenta y anejos ovulares en 33 casos, 12 (36,36%) del grupo control y 21 (63,64%) del grupo de estudio, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,048$).

En el grupo control, el resultado del examen placentario fue normal en 8 pacientes (66,67%) y anormal en 4 (33,33%). Dichas anomalías consistían en un caso de hematoma retroplacentario y vellositis crónica inespecífica, un caso de hematoma subcorial y dos casos de corioamnionitis aguda.

En el grupo de estudio, el análisis placentario no mostraba hallazgos patológicos en 18 muestras (85,71%) y fue anormal en 3 casos (14,29%), que se corresponden con una inserción velamentosa de cordón, un infarto placentario y una corioamnionitis aguda.

Los porcentajes de placentas anormales (33,33% frente a 14,29%) y de corioamnionitis aguda (16,67% frente a 4,76%) encontradas en el grupo control y en el grupo de estudio, respectivamente, **no mostraron diferencias estadísticamente significativas**. Al respecto, es importante resaltar la ausencia de corioamnionitis en los 12 casos del grupo de estudio en los que se combinaba amniocentesis para estudio microbiológico y posterior estudio anatomopatológico placentario, mientras que en el único caso del grupo de estudio con esta patología no se había realizado, por rehusarlo la paciente, examen del líquido amniótico.

Finalmente, hay que subrayar que en total de nuestra casuística se registraron **dos muertes fetales**, una en el grupo control y otra en el grupo de estudio, las cuales serán analizadas en el apartado 5.9.3. Se realizó necropsia únicamente al feto muerto del grupo control -en el otro caso, los padres no

autorizaron el procedimiento-, siendo los hallazgos más significativos los siguientes: exudado inflamatorio agudo en pulmones y tubo digestivo, hemorragias viscerales múltiples y hemorragia cerebral de localización intraparenquimatosa y subaracnoidea. Asimismo, el estudio anatomopatológico placentario demostró la presencia de una corioamnionitis aguda necrotizante.

5.8. ANÁLISIS DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

Con independencia de los resultados obtenidos gracias al análisis de otras variables, la evaluación de la eficacia de las dos estrategias tocolíticas motivo de comparación se llevó a cabo, fundamentalmente, mediante la valoración del tiempo que discurría desde el inicio de la APP hasta el momento del parto y a través de la determinación del índice de Richter.

5.8.1. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA APP HASTA EL PARTO

La valoración del tiempo transcurrido desde que se desencadenaba la APP hasta el momento en el que se producía el parto es, posiblemente, una de las mejores formas de evaluar y comparar la eficacia de dos estrategias terapéuticas tan diferentes como las analizadas en el presente estudio.

En este sentido, en el total de la muestra del grupo control, el tratamiento tocolítico conseguía retrasar el parto una media de 35,61 días, mientras que en el grupo de estudio el promedio de tiempo que se ganaba gracias a la terapia empleada era de 46,21 días. Esta diferencia de 10,6 días no fue estadísticamente significativa, si bien se observaba una tendencia a la significación ($p = 0,095$), de manera que ésta se habría alcanzado si el tamaño de las muestras hubiera sido algo mayor (46 frente a 46, en lugar de 33 frente a 33 casos), suponiendo que el comportamiento de los nuevos casos fuera similar al de las series estudiadas (Figura 48).

Ahora bien, una vez que se excluían de ambas cohortes los casos clasificados como finalizaciones forzadas, lo que acontecía en 5 gestaciones del grupo control y en 8 del grupo de estudio, en la primera serie ($n: 28$) la duración media del referido periodo de tiempo ascendía hasta 39,36 días, llegando en el

grupo de estudio (n: 25) hasta 53,4 días. En esta situación, la diferencia entre las medias fue de 14,04 días, alcanzándose la significación estadística ($p= 0,049$) (Figura 48).

Según estos resultados, **una de cada cuatro tocolisis de mantenimiento con atosiban se tendrá que suspender por causas ajenas a esta terapéutica, especialmente por la aparición de un RPBF. Pero en las tres cuartas partes restantes, esta estrategia tocolítica será más eficaz que el tratamiento convencional de la APP**, permitiendo una mayor prolongación de la gestación, que se cifra, como promedio, en unas dos semanas.

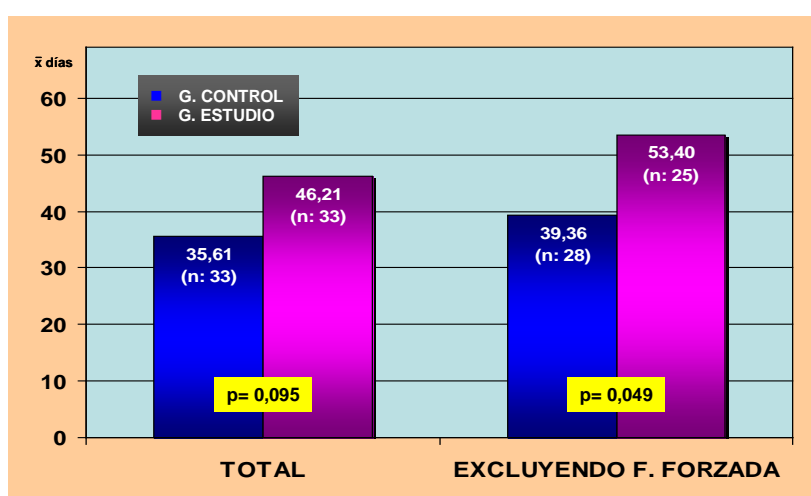


Figura 48: Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto

Obviamente, esto es de suma importancia en el manejo de la APP, y en especial en el caso de la prematuridad extrema, en la que cada día que se consigue demorar el parto tiene gran trascendencia. De hecho, la mortalidad perinatal en el recién nacido pretérmino llega a ser del 200-250‰ entre las semanas 32 y 28 y del 500-600‰ por debajo de la semana 28²⁸, y Finström et al.⁸³ han constatado que, entre las semanas 23 y 26, cada día que se retrasa el parto supone un incremento de la supervivencia neonatal de aproximadamente un 3%. Por tanto, es vital alcanzar, como mínimo, la semana 32; semana que supone, al menos en nuestro entorno, el límite pronóstico en cuanto a mortalidad perinatal se refiere^{28,31,32}.

Pero, además, el parto pretérmino condiciona una morbilidad muy significativa, en forma de patologías a corto plazo y secuelas a largo plazo. Y las

tasas de morbilidad son especialmente altas cuando el nacimiento se produce antes de la semana 26^{5,6,26,35,36}, como lo demuestra el estudio EPICure 1^{34,38}, que confirma que los porcentajes de niños supervivientes sin morbilidad significativa a los 6 años de edad, sobre el total que nacen vivos por debajo de la semana 26, son extremadamente bajos (0%, 1,2%, 2,6% y 8,3%, para los nacidos en las semanas 22, 23, 24 y 25, respectivamente). Es más, el estudio EPICure 2³⁴ acredita que en los últimos años se ha conseguido mejorar la supervivencia en la prematuridad extrema, pero sin una reducción paralela de su morbilidad.

Retomando nuestros resultados, hay que resaltar que coinciden con los aportados por algunos autores, si bien en la mayoría de los casos basándose en series muy pequeñas y sin grupo control^{7,164-173}, con las excepciones de los ensayos clínicos de Sayin et al.¹⁵⁴ y Valenzuela et al.¹³⁴, cuyas muestras incluían 73 y 513 gestantes, respectivamente. No obstante, otros muchos autores no encuentran este efecto beneficioso de la tocolisis de mantenimiento^{6,64,76,80,150-153,157}, aunque tampoco podemos olvidar todas las críticas y matizaciones que han concitado sus conclusiones desfavorables^{7,46,76,134,142,143}.

5.8.2. ÍNDICE DE RICHTER

Otro buen método para analizar y comparar la eficacia de las dos estrategias terapéuticas motivo de estudio es evaluar el índice de Richter¹⁵⁸, que resulta de multiplicar por 100 el cociente entre los días ganados gracias al tratamiento tocolítico y la semana en la que se iniciaba éste.

En el total del grupo control, el índice de Richter promedio fue de 130,34 puntos y para el total del grupo de estudio de 174,25 puntos. El análisis estadístico demostró que la diferencia entre las medias, que llegaba a los 43,91 puntos, no era estadísticamente significativa, si bien apreciándose una tendencia a la significación ($p=0,079$), la cual se habría alcanzado si el tamaño de las muestras hubiera sido algo mayor (42 frente a 42, en lugar de 33 frente a 33 casos), siempre y cuando el comportamiento de los nuevos casos fuera homogéneo con respecto al observado en los ya reclutados (Figura 49).

En el grupo control, se contabilizaron 4 casos (12,12%) con un índice de Richter inferior a 30,0 puntos, valor que según el autor¹⁵⁸ marca el límite entre el éxito y el fracaso terapéutico, aunque quizás sea un punto de corte

extremadamente bajo en los momentos actuales, en virtud del manejo terapéutico y los fármacos tocolíticos empleados a día de hoy. Aun así, en el grupo de estudio no había ningún caso con un índice de Richter por debajo de 30,0 puntos, si bien la diferencia no era estadísticamente significativa.

Al igual que en el apartado anterior, cuando se excluyeron de ambas muestras los casos en los que la gestación se tenía que finalizar anticipadamente y por causas ajenas a la tocolisis, en el grupo control (n: 28) la media del índice de Richter era ahora de 144,09 puntos, ascendiendo hasta los 200,72 puntos en el grupo de estudio (n: 25), siendo la diferencia entre las medias, que llegaba hasta los 56,63 puntos, estadísticamente significativa ($p=0,048$) (Figura 49).

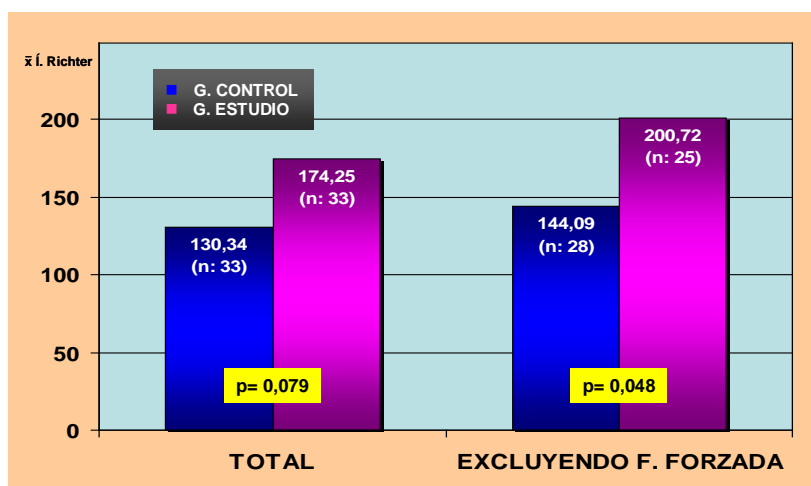


Figura 49: Índice de Richter

En definitiva, estos resultados vuelven a corroborar que, **si no surgen complicaciones que obliguen a la finalización anticipada de la gestación, la tocolisis de mantenimiento con atosiban es más eficaz que el tratamiento tocolítico de choque intensivo empleado en las pacientes del grupo control.**

5.9. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS PERINATALES

5.9.1. RESULTADOS NEONATALES INMEDIATOS

Las variables neonatales inmediatas estudiadas fueron las siguientes: test de Apgar al minuto y cinco minutos de vida, pH en AU, tipo de reanimación, ingreso en el Servicio de Neonatología y días de ingreso en éste.

El test de Apgar promedio al minuto y cinco minutos de vida de los recién nacidos de los grupos control y de estudio se evaluaron, en primer lugar, sobre el total de neonatos y una vez excluidas las finalizaciones forzadas. En segundo lugar, se contabilizaron los recién nacidos con un test de Apgar por debajo de la normalidad (se consideró anormal cuando era menor o igual a 3 al minuto de vida o menor o igual a 7 a los cinco minutos de vida), tanto sobre la totalidad de casos como tras separarse las finalizaciones forzadas. Y en tercer lugar, se registró el número de gestaciones en las que alguno o algunos de los neonatos presentaban un test de Apgar anormal, igualmente para la totalidad de los casos y una vez no incluidas las finalizaciones forzadas.

De igual modo, el pH en AU y el tipo de reanimación fueron analizados en base a los mismos criterios de comparación, calificándose como patológicos un pH en AU menor o igual a 7,2 y una reanimación tipo III-V.

Por último, se valoró la necesidad o no de ingreso en el Servicio de Neonatología, de manera global y una vez apartadas las finalizaciones forzadas, tanto sobre las muestras de recién nacidos como sobre las muestras de gestaciones. Asimismo, se contabilizaron los días que permanecieron ingresados los neonatos, también sobre el total de los mismos y tras excluirse las finalizaciones forzadas. Finalmente, se evaluó el tiempo de ingreso, pero esta vez contemplándose únicamente un tiempo promedio en las gestaciones múltiples.

El análisis pormenorizado de todas estas variables demostró que los resultados eran similares en ambos grupos, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas, de manera que se puede colegir que, según nuestros resultados, **el empleo de una u otra estrategia terapéutica no influye sobre el estado neonatal inmediato**, al igual que concluyen diferentes autores^{7,142,143,150-154}.

5.9.2. MORBILIDAD NEONATAL A CORTO PLAZO

La morbilidad neonatal a corto plazo incluía las siguientes variables: ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal y otras patologías. Todas estas variables fueron estudiadas de un modo conjunto y con carácter individual. De igual forma, se analizaron las muestras de recién nacidos y de gestaciones, tanto totales como una vez excluidas las finalizaciones forzadas.

En términos generales, en el total de las muestras de recién nacidos de los grupos control y de estudio, la frecuencia de morbilidad a corto plazo moderada o grave fue similar. Sin embargo, cuando se excluían las finalizaciones forzadas, se constató que era **menos frecuente en el grupo de estudio**, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,028$) (Figura 50).

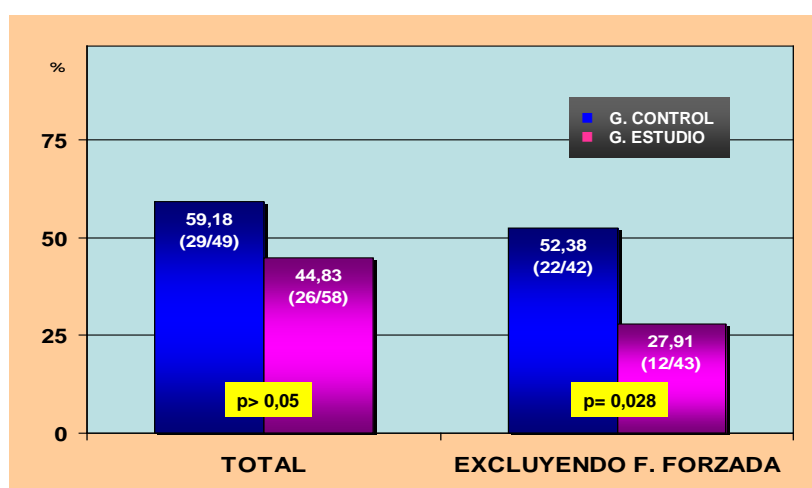


Figura 50: Morbilidad neonatal a corto plazo moderada o grave (recién nacidos)

Igualmente, sobre el total de gestaciones, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de morbilidad a corto plazo moderada o grave en ambos grupos. No obstante, cuando no se incluían las finalizaciones forzadas, se advirtió una tendencia hacia la significación estadística ($p= 0,093$) y a favor del grupo de estudio (Figura 51).

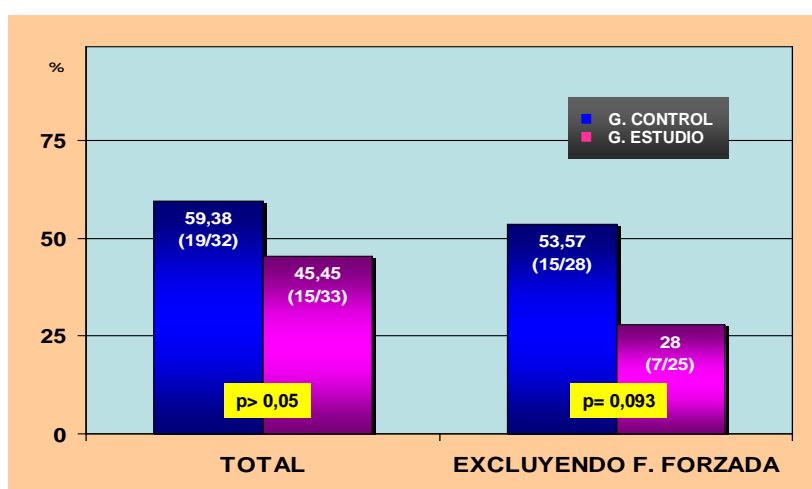


Figura 51: Morbilidad neonatal a corto plazo moderada o grave (gestaciones)

Por otra parte, el análisis individualizado de las diferentes variables englobadas en el apartado de morbilidad a corto plazo, demostró que **las frecuencias de HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis y “otra morbilidad” encontradas en los grupos control y de estudio eran semejantes**, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas. Contrariamente, **con respecto a los ingresos en UCIN y la frecuencia de SDR sí se apreciaron diferencias significativas** en determinadas comparaciones.

En primer lugar, los porcentajes de ingresos en UCIN, tanto sobre el total de recién nacidos como sobre el total de gestaciones, fueron menores en el grupo de estudio, aunque las diferencias no tenían significación estadística. Ahora bien, cuando se excluían las finalizaciones forzadas, estas diferencias eran mucho más acusadas, si bien solo se alcanzaba la significación estadística en el subgrupo de neonatos ($p= 0,026$) (Figura 52). Aun así, el promedio de tiempo de ingreso en UCIN fue similar en ambas muestras, con independencia de los análisis comparativos que se llevaron a cabo.

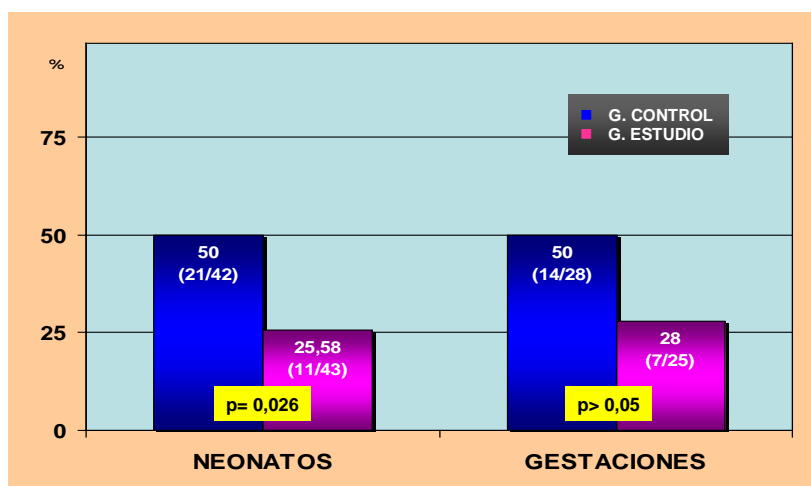


Figura 52: Ingresos en UCIN, excluyendo finalizaciones forzadas

En segundo lugar, en lo referente al SDR, nuestros resultados probaron que, sobre el total de neonatos de ambas muestras, la frecuencia de esta complicación y su severidad eran similares. Sin embargo, cuando se excluían las finalizaciones forzadas, ambas variables tenían una manifiesta menor incidencia en el grupo de estudio, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,017$ y $p= 0,014$, respectivamente) (Figuras 53 y 54).

Y en tercer lugar, cuando el análisis de esta patología se centraba, no ya sobre neonatos, sino sobre gestaciones, también se apreció que la frecuencia del SDR y su severidad eran semejantes al comparar las muestras totales. No obstante, cuando no se contabilizaron las finalizaciones forzadas, las diferencias ya fueron mucho más acusadas a favor del grupo de estudio, alcanzándose la significación estadística en lo referente a la severidad del SDR ($p= 0,048$) (Figuras 53 y 54).

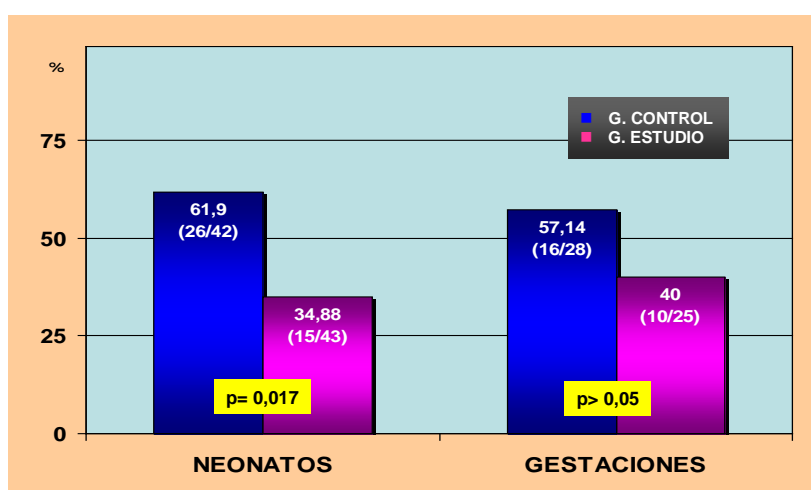


Figura 53: Prevalencia del SDR, excluyendo finalizaciones forzadas

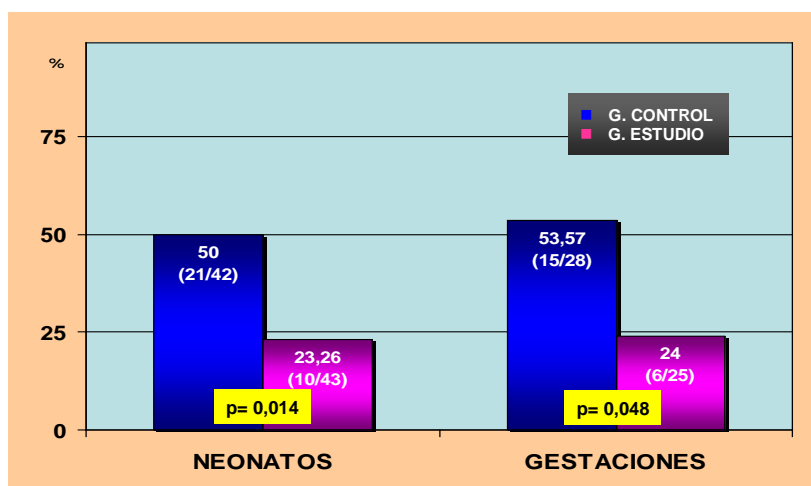


Figura 54: Prevalencia del SDR moderado o grave, excluyendo finalizaciones forzadas

En definitiva, según nuestros resultados, la estrategia tocolítica fundamentada en la tocolisis de mantenimiento es capaz de mejorar algunos aspectos de los resultados neonatales a corto plazo. Bien es verdad que sobre el

total de las muestras de recién nacidos y gestaciones estos fueron análogos. Ahora bien, cuando se excluían aquellas gestaciones que se tuvieron que finalizar por causas ajenas al tratamiento tocolítico, aunque dicha opción terapéutica no modificaba la prevalencia de complicaciones tales como HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal y otras patologías diversas, y tampoco influía sobre el tiempo de ingreso en UCIN, sí condicionó una reducción significativa en el número de recién nacidos con morbilidad a corto plazo moderada o grave, en términos generales, así como en el número de neonatos que ingresaban en la UCIN, y en la frecuencia y severidad de su SDR. Es más, cuando el análisis estadístico se centraba en gestaciones, en lugar de en recién nacidos, y no se incluían, de igual manera, las finalizaciones forzadas, también se constató que la tocolisis de mantenimiento determinaba una significativa reducción del SDR moderado o grave (Tabla 46).

MORBILIDAD NEONATAL A CORTO PLAZO	p
Menor número de r.n. con morbilidad moderada o grave	0,028
Menor número de r.n. que ingresaban en UCIN	0,026
Menor número de r.n. con SDR	0,017
Menor número de r.n. con SDR moderado o grave	0,014
Menor número de gestaciones con SDR moderado o grave	0,048

Tabla 46: Morbilidad neonatal a corto plazo, excluyendo finalizaciones forzadas (resultados estadísticamente significativos)

Estos resultados favorables, y más teniendo presente la limitada potencia estadística de nuestro estudio, nos permiten afirmar que **la eficacia de la tocolisis de mantenimiento es superior a la que ofrece la tocolisis convencional, siempre y cuando no surjan complicaciones que nos obliguen a la finalización anticipada de la gestación**. En contraste, es obligado destacar que, a día de hoy, ningún estudio ha podido demostrar que la tocolisis de mantenimiento proporcione unos mejores resultados perinatales^{6,134,142,143,150-154}, aunque también hay que reseñar que las estrategias terapéuticas seguidas, los

fármacos tocolíticos empleados, las dosis utilizadas y los criterios de inclusión que se marcaron son muy diferentes entre sí y con respecto a los de nuestro estudio. Además, es evidente que el limitado tamaño de las muestras de los diferentes estudios publicados hasta la fecha imposibilita un adecuado análisis de los resultados perinatales y de sus posibles modificaciones^{7,30,46,76,78,134}.

Por último, es preciso examinar detenidamente los resultados referentes a los 11 recién nacidos, procedentes de 7 gestaciones, con persistencia del *ductus* arterioso y pertenecientes al grupo de estudio, siendo muy llamativo el hecho de que en todos los casos el parto se producía el mismo día en el que se suspendía la tocolisis de mantenimiento. Contrariamente, en los restantes 46 neonatos del grupo de estudio sin esta patología, correspondientes a 26 embarazos, el periodo de latencia comprendido entre la finalización de la tocolisis de mantenimiento y el parto oscilaba entre 0 (5 casos) y 86 días, con un promedio de 20,81 días, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En virtud de este hallazgo, se podría deducir que el riesgo de dicha complicación se incrementa cuando el parto se produce de inmediato a la suspensión de la tocolisis de mantenimiento con atosiban. Sin embargo, hay que destacar que la bibliografía sobre el tema no contempla, en ningún caso, este efecto adverso, tanto en tratamientos convencionales^{1,2,30,108-111} como en tratamientos de larga duración^{6,7,134,143,150,153,164-173}.

Asimismo, sabemos que muy diferentes circunstancias y patologías favorecen la persistencia del *ductus* arterioso, tales como factores genéticos, tóxicos, altitud, cromosomopatías, cardiopatías congénitas, infecciones víricas, sexo femenino y, sobre todo, SDR y prematuridad. En nuestra casuística, el sexo femenino no resultó un factor de riesgo decisivo, de manera que de los 11 casos, 7 se presentaron en varones y solo 4 en hembras. Por el contrario, sí fueron evidentes factores de riesgo de dicha patología el SDR y la prematuridad severa. El SDR estaba presente en los 11 casos con persistencia del *ductus* arterioso (100%) y únicamente en 18 de los 46 neonatos libres de esta complicación (39,13%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). De igual modo, la edad gestacional en el momento del parto fue claramente menor en las 7 gestaciones que englobaban los 11 casos con esta patología, estando comprendida entre 25+2 y 31+0 semanas y siendo la media de 29+0 semanas, mientras que en las 26 gestaciones que incluían a los 46 recién nacidos sin

persistencia del *ductus* arterioso la edad gestacional cuando se producía el parto oscilaba entre 29+5 y 40+2 semanas, siendo el promedio de 34+5 semanas, con una diferencia también con significación estadística ($p < 0,001$). Por tanto, es muy posible que sean estas patologías asociadas -SDR y prematuridad severa-, y no el atosiban de mantenimiento suspendido justamente antes del parto, las verdaderas responsables de estos casos de persistencia del *ductus* arterioso.

5.9.3. MORTALIDAD PERINATAL

La mortalidad perinatal global, que incluye a los recién nacidos con un peso igual o superior a los 500 g y hasta los 28 días de vida, registrada en ambos grupos fue muy semejante, siendo del 20‰ nacidos en el grupo control y del 17,24‰ nacidos en el grupo de estudio, a expensas de una muerte perinatal en cada uno de ellos, sin que la diferencia tuviera significación estadística.

El único fallecimiento del grupo control se producía intraparto. Sucedió en una gestación simple que ingresaba en la semana 24+5 por APP y metrorragia, siendo tratada a lo largo de ocho días mediante distintos fármacos tocolíticos (dos ciclos de atosiban, dos ciclos de ritodrine y un ciclo de nifedipino). Además, en la semana 25+4 se asociaba una RPMP. Los controles posteriores fueron normales y no presentó datos sugestivos de corioamnionitis clínica, si bien el cérvix se encontraba muy modificado, siendo la puntuación del test de Bishop de 9. Días después, en la semana 26+4, el RCTG mostró una FCF basal bradicárdica y un ritmo silente, practicándose una cesárea urgente por RPBF y extrayéndose un feto muerto intraparto de 700 g. En la necropsia se apreciaba exudado inflamatorio agudo en pulmones y tubo digestivo, hemorragias viscerales múltiples y hemorragia cerebral intraparenquimatosa y subaracnoidea. El estudio anatomopatológico placentario demostraba la presencia de una **corioamnionitis aguda necrotizante**.

El fallecimiento incluido en el grupo de estudio acontecía en el posparto inmediato y en un segundo gemelo. Se trataba de una gestación gemelar bicorial biamniótica y en la que la APP se manifestó en la semana 27+1, existiendo un polihidramnios en la segunda bolsa amniótica, con la sospecha ecográfica de atresia esofágica. La gestante recibía dos ciclos de choque de atosiban y, posteriormente, se instauraba tocolisis de mantenimiento durante 16 días. La

gestación se finalizó mediante cesárea, en la semana 31+0, por CIR y Doppler patológico del segundo gemelo, que pesó al nacer 1.200 g. El diagnóstico de posible **atresia esofágica** se confirmaba tras el nacimiento y el recién nacido fallecía durante su corrección quirúrgica, a las 23 horas de vida, y en relación con una grave hipoxemia refractaria al tratamiento, no autorizando los padres la realización de la necropsia.

En definitiva, se puede asegurar que, según nuestros resultados, el empleo de una u otra estrategia terapéutica no influye sobre la mortalidad perinatal y que **la tocolisis de mantenimiento no es capaz de reducirla**, al igual que concluyen diferentes ensayos clínicos^{134,142,152-154}, metaanálisis^{143,150} y revisiones sistemáticas Cochrane^{6,151}. No obstante, también hay que resaltar que nuestro estudio carece de la suficiente potencia estadística necesaria para poder demostrar este potencial efecto beneficioso^{7,30,78}.

5.10. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN VIRTUD DE LA ESTRATIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

5.10.1. GESTACIONES SIMPLES Y MÚLTIPLES DEL GRUPO DE ESTUDIO

Con el propósito de evaluar si la tocolisis de mantenimiento era igual de eficaz en las gestaciones simples (n: 11) y múltiples (n: 22) del grupo de estudio, se llevó a cabo la estratificación de la correspondiente muestra.

Al respecto, los resultados obtenidos al comparar ambos tipos de gestación establecieron que **la tocolisis de mantenimiento con atosiban presentaba una eficacia claramente superior en los embarazos únicos**, como lo demostraron los siguientes hechos:

1) Ausencia de fracasos terapéuticos en el grupo de gestaciones simples

En el grupo de embarazos únicos no se producía ningún fracaso terapéutico, mientras que entre las gestaciones múltiples hubo 4 casos (18,18%) en los que la terapia tocolítica fracasó, si bien la diferencia no era estadísticamente significativa.

Además, hay que tener presente que en la muestra de gestaciones simples se asociaron más factores de mal pronóstico que en la de embarazos múltiples,

tales como un comienzo promedio de la APP dos semanas antes ($p= 0,023$) y una mayor prevalencia del prolapso de bolsa amniótica ($p= 0,030$).

2) Mayor duración del periodo de latencia comprendido entre la finalización de la tocolisis de mantenimiento y el parto en el grupo de gestaciones simples

Sobre el total de ambas muestras, el promedio de duración de la tocolisis de choque fue muy similar en ambos grupos (6,45 días en las gestaciones únicas frente a 7,91 en las múltiples). Igualmente, el tiempo medio de la tocolisis de mantenimiento era muy semejante (20,27 frente a 23,45 días, respectivamente). Por el contrario, la duración media del periodo de latencia, desde la terminación de la tocolisis de mantenimiento hasta el parto, fue mucho mayor en el grupo de los embarazos simples (37,91 frente a 5,64 días, respectivamente), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,013$).

Este hecho era aún mas llamativo al excluirse las finalizaciones forzadas, en cuyo caso la tocolisis de choque tenía una duración media muy semejante (8,13 días en las gestaciones únicas frente a 6,94 en las múltiples) y lo mismo sucedía con el tiempo medio de la tocolisis de mantenimiento (23,38 frente a 25 días, respectivamente), si bien la diferencia en la duración media del periodo de latencia fue todavía más acusada (52,13 frente a 7,24 días, respectivamente) y, de igual modo, estadísticamente significativa ($p< 0,001$).

Este hallazgo lo consideramos de suma importancia, puesto que, por sí solo, como posteriormente será analizado con mayor detalle, explica el mejor pronóstico observado en las gestaciones simples.

3) Mayor edad gestacional en el momento del parto en el grupo de gestaciones simples

Para el total de ambas muestras, en el grupo de embarazos únicos la edad gestacional media al producirse el parto fue de 34+6 semanas y en el de gestaciones múltiples de 32+6, con una diferencia con tendencia a la significación estadística ($p= 0,072$); teniendo, además, presente que en las gestaciones simples la APP comenzó como promedio dos semanas antes ($p= 0,023$), y que de los 11 embarazos únicos 5 llegaron a término (45,45%), mientras que de las 22

gestaciones múltiples solo 1 (4,55%) finalizó por encima de la semana 37, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,009$).

Es más, al excluirse las finalizaciones forzadas, las citadas medias ascendían, respectivamente, hasta las 37+6 y 33+4 semanas, con una diferencia que alcanzaba la significación estadística ($p=0,001$).

4) Mayor peso de los recién nacidos en el grupo de gestaciones simples

Sobre el total de las dos muestras, la diferencia entre los pesos promedio de los recién nacidos de ambos grupos fue de 649,35 g, (2.453,09 g en las gestaciones únicas frente a 1.803,74 g en las múltiples), con significación estadística ($p=0,012$).

Al excluirse las finalizaciones forzadas, la diferencia fue aún más importante, llegando hasta los 989,1 g (2.947,5 g en el grupo de embarazos simples frente a 1.958,4 g en el de múltiples), también con significación estadística ($p<0,001$).

5) Mayor prolongación de la gestación en el grupo de gestaciones simples

El tiempo que transcurría desde el inicio de la APP hasta el parto fue mucho mayor en las gestaciones simples. Así, cuando se contabilizó el total de las dos muestras, en el grupo de embarazos únicos el parto se conseguía retrasar, como promedio, 64,63 días, y en el grupo de gestaciones múltiples 37 días, siendo la diferencia, que alcanzaba los 27,63 días, estadísticamente significativa ($p=0,031$).

De igual manera, al excluirse las finalizaciones forzadas, estos tiempos ascendían, respectivamente, hasta los 83,64 y los 39,18 días, con una diferencia de 44,46 días, que también era estadísticamente significativa ($p<0,001$).

6) Superior índice de Richter en el grupo de gestaciones simples

Sobre el total de ambas muestras, el índice de Richter promedio fue casi el doble en el grupo de embarazos únicos (251,44 frente a 135,66), siendo la diferencia, la cual llegaba a los 115,78 puntos, estadísticamente significativa ($p=0,028$).

Asimismo, una vez excluidas las finalizaciones forzadas, esta disparidad fue todavía más marcada (324,18 frente a 142,62), siendo también la diferencia, ahora de 181,56 puntos, estadísticamente significativa ($p<0,001$).

7) Mejores resultados perinatales en el grupo de gestaciones simples

El análisis de diferentes variables (ingreso en el Servicio de Neonatología, morbilidad moderada o grave global, ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal, otras patologías neonatales y mortalidad perinatal) nos permite concluir que, en términos generales, los resultados perinatales fueron más favorables en los embarazos únicos, aunque el pequeño tamaño de las muestras estudiadas impedía, en muchos casos, alcanzar la significación estadística.

Aun así, en el total de ambas muestras, fueron estadísticamente significativas las diferencias entre los porcentajes de ingresos en el Servicio de Neonatología (27,27% en las gestaciones simples y 93,62% en las múltiples; $p < 0,001$) y entre los porcentajes de “otra morbilidad” (27,27% y 82,98%, respectivamente; $p < 0,001$).

Y una vez que se excluían las finalizaciones forzadas, en los 8 casos que conformaban el grupo de embarazos únicos la morbimortalidad perinatal fue nula, y se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables estudiadas, tales como el número de ingresos en el Servicio de Neonatología ($p < 0,001$), la incidencia de SDR ($p = 0,036$) y la presencia de “otra morbilidad” ($p < 0,001$). Igualmente, otras dos variables (morbilidad moderada-grave e ingresos en UCIN) mostraron una tendencia a la significación estadística ($p = 0,082$ y $p = 0,090$, respectivamente).

La excepción a estos resultados más desfavorables en las gestaciones múltiples se encontraba en la incidencia de HIV, la cual fue más frecuente, con significación estadística ($p = 0,006$), en las gestaciones simples. En concreto, estas HIV se producían en los 3 casos en los que la gestación se tuvo que interrumpir por causa ajenas a la tocolisis de mantenimiento (en una paciente por corioamnionitis, en otra por metrorragia y en otra por RPBF), sucediendo en las semanas 25+2, 26+4 y 29+6, respectivamente.

En resumen, todos estos resultados confirman que **la estrategia terapéutica basada en una tocolisis de choque restringida, limitada al empleo de atosiban, y seguida de una tocolisis de mantenimiento con este mismo fármaco, es más eficaz en las gestaciones simples que en las múltiples.**

Con respecto a esta afirmación, asimismo, es importante destacar dos hechos. En primer lugar, debemos señalar que este hallazgo ha de ser considerado como novedoso, ya que en ninguna publicación sobre tocolisis de mantenimiento se contempla la estratificación de su casuística en relación con el número de fetos ni, mucho menos, se aportan datos sobre la eficacia de esta estrategia terapéutica en correspondencia con dicha variable^{6,7,134,142,143,150-154,164-173}.

Y en segundo lugar, hemos de subrayar que la circunstancia que, según nuestros resultados, marca la principal diferencia en cuanto a la eficacia de la tocolisis de mantenimiento con atosiban en las gestaciones únicas y múltiples no es otra que la consecución de un **mayor periodo de latencia** desde la suspensión de la terapia de mantenimiento hasta el momento del parto en los embarazos únicos. En estos, la retirada de la tocolisis, en términos generales, no se traduce en un desencadenamiento inmediato del parto, mientras que en las gestaciones múltiples, en las que el factor etiológico de base, la sobredistensión uterina, persiste aún después de haber finalizado el esfuerzo uterolítico, habitualmente este periodo de latencia es mucho más breve.

Esta eventualidad tiene, a nuestro juicio, unas muy importantes connotaciones terapéuticas, de modo que si se pretende alcanzar unos resultados similares en ambos tipos de gestación **sería preciso que la tocolisis de mantenimiento con atosiban se prolongara más tiempo en los embarazos múltiples que en las gestaciones únicas**. De hecho, en nuestro grupo de estudio, la tocolisis de mantenimiento se finalizó más tarde en las gestaciones múltiples que en las simples, siendo la edad gestacional promedio de su suspensión 32+0 y 29+3 semanas, respectivamente, alcanzando la diferencia la significación estadística ($p= 0,001$). Sin embargo, esta demora, a la vista de los resultados obtenidos, se reveló como insuficiente.

Llegados a este punto, y después de colegir que la tocolisis de mantenimiento con atosiban es más eficaz en las gestaciones simples que en las múltiples, a continuación, en los apartados 5.10.2. y 5.10.3., se discute la eficacia de las dos estrategias tocolíticas motivo de comparación, primero en los embarazos únicos de ambas muestras y después en las gestaciones múltiples de las mismas.

5.10.2. GESTACIONES SIMPLES DE AMBAS MUESTRAS

Los resultados obtenidos al comparar la eficacia de las estrategias terapéuticas seguidas en las gestaciones simples del grupo control (n: 18) y del grupo de estudio (n: 11) demostraron una **evidente superioridad de la tocolisis de mantenimiento sobre la tocolisis convencional**, fundamentada en los siguientes hallazgos:

1) Ausencia de fracasos terapéuticos en el grupo de estudio

En el grupo de estudio no se contabilizó ningún fracaso terapéutico, mientras que en grupo control hubo 4 casos (22,22%) en los que la terapia tocolítica convencional fracasó. No obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Además, se ha de tener presente que en el grupo de estudio se asociaban dos factores de riesgo que empeoraban el pronóstico de frenación. Estos factores de mal pronóstico se concretaban en una significativa mayor prevalencia del prolapso de bolsa amniótica ($p=0,045$) y en un comienzo promedio de la APP dos semanas antes, si bien esta última variable solo mostraba una tendencia hacia la significación estadística ($p=0,076$).

2) Mayor duración del periodo de latencia comprendido entre la finalización del tratamiento tocolítico y el parto en el grupo de estudio

Una vez finalizada la terapia tocolítica, el tiempo medio que transcurría hasta el momento del parto, en el total de ambas muestras, fue mayor en el grupo de estudio que en el grupo control (37,91 frente a 21,5 días), aunque la diferencia no era estadísticamente significativa.

Sin embargo, cuando se excluían las finalizaciones forzadas, la media de dicho periodo de tiempo fue aún mayor en el grupo de estudio (52,13 frente a 23,81 días), alcanzando la diferencia entre las medias la significación estadística ($p=0,018$).

Esta circunstancia, junto a los días ganados gracias a la tocolisis de mantenimiento, y pese a que la terapia de choque fue significativamente más prolongada en el grupo control, condicionó una mayor prolongación de la gestación en el grupo de estudio, tal como posteriormente será analizado.

3) Mayor edad gestacional en el momento del parto en el grupo de estudio

Sobre el total de ambas muestras, en el grupo control la edad gestacional media al producirse el parto fue de 33+1 semanas y en el grupo de estudio de 34+6 semanas, con una diferencia sin significación estadística, aunque no se puede olvidar que en el grupo de estudio el comienzo promedio de la APP se producía dos semanas antes que en el grupo control, como ya ha sido referido con anterioridad.

Es más, al excluirse las finalizaciones condicionadas por causas ajenas al tratamiento tocolítico, estas medias ascendían, respectivamente, hasta las 33+4 y 37+6 semanas, siendo ahora la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$).

4) Mayor peso de los recién nacidos en el grupo de estudio

Al comparar el total de las gestaciones simples de las muestras de estudio y control, la diferencia entre los pesos promedio de los recién nacidos de ambos grupos fue de 551,92 g, (1.901,17 g como media de peso en el grupo control frente a 2.453,09 g en el grupo de estudio), con significación estadística ($p=0,031$).

Cuando no se contabilizaron las finalizaciones forzadas, dicha diferencia fue todavía más evidente, llegando hasta los 951,37 g (1.996,13 g como media de peso en el grupo control frente a 2.947,5 g en el grupo de estudio), también con significación estadística ($p<0,001$).

5) Mayor prolongación de la gestación en el grupo de estudio

El tiempo que transcurría desde el inicio de la APP hasta que se producía el parto fue significativamente mayor en las gestaciones simples que recibieron tocolisis de mantenimiento. Así, cuando se contabilizó el total de las dos muestras, en el grupo control el parto se conseguía retrasar, como promedio, 37,28 días, y en el grupo de estudio 64,63 días. La diferencia entre las medias, que alcanzaba los 27,35 días, se situó en el límite de la significación estadística ($p=0,050$).

Asimismo, al no incluirse las gestaciones que se tenían que terminar por causas ajenas al tratamiento tocolítico, estos tiempos medios ascendían,

respectivamente, hasta los 40,5 y 83,64 días, siendo ahora la diferencia, que resultó ser de 43,14 días, estadísticamente significativa ($p= 0,002$).

6) Superior índice de Richter en el grupo de estudio

Sobre el total de ambas muestras, el índice de Richter promedio fue casi el doble en el grupo de estudio (137,21 frente a 251,44 puntos), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,039$).

Igualmente, una vez excluidas las finalizaciones forzadas, esta disparidad fue aún más acusada (148,96 frente a 324,18 puntos), con evidente significación estadística ($p= 0,002$).

7) Mejores resultados perinatales en el grupo de estudio

El análisis de diferentes variables perinatales (ingreso en el Servicio de Neonatología, morbilidad moderada o grave global, ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal, otras patologías neonatales y mortalidad perinatal) nos permite concluir que, en las gestaciones simples, la tocolisis de mantenimiento proporcionó unos resultados perinatales más satisfactorios que los obtenidos con la terapia convencional, si bien insistiendo en que el pequeño tamaño de las muestras examinadas impedía, en numerosos casos, alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

No obstante, al comparar el total de ambas muestras, tenía significación estadística ($p= 0,019$) la diferencia entre los porcentajes de ingresos en el Servicio de Neonatología (76,47% en el grupo control frente a 27,27% en el grupo de estudio), mientras que la variable “otra morbilidad” mostraba una tendencia hacia la significación estadística ($p= 0,051$).

De igual manera, una vez que se excluían las finalizaciones por causas no relacionadas con la tocolisis, en los 8 casos que constituyen el grupo de estudio no existía morbimortalidad perinatal alguna y se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en varias de las variables estudiadas, tales como el número de ingresos en el Servicio de Neonatología ($p= 0,001$), la incidencia de SDR ($p= 0,022$) o la presencia de “otra morbilidad” ($p= 0,001$). Paralelamente, otras dos variables (morbilidad moderada-grave e ingresos en UCIN) mostraron una tendencia a la significación estadística ($p= 0,054$ y $p= 0,066$, respectivamente).

Todos estos resultados acreditan que, en las gestaciones únicas, la estrategia terapéutica basada en una tocolisis de mantenimiento con atosiban, ofrece una eficacia superior a la que aporta la tocolisis convencional, volviendo a insistir en lo novedoso de este hallazgo, puesto que, a día de hoy, la bibliografía disponible sobre el tema no analiza ningún tipo de estratificación de los casos en relación con el número de fetos^{6,7,134,142,143,150-154,164-173}. Pero, además, no podemos olvidar que el perfil de seguridad de la tocolisis empleada en el grupo de estudio es muy superior al que proporciona una tocolisis de choque intensiva, prolongada y en la que se utilizan, una vez que la respuesta a atosiban no es la adecuada, diferentes tocolíticos de rescate, tal como ya ha sido analizado en el apartado 5.5.

En definitiva, **la tocolisis de mantenimiento con atosiban podría estar justificada, en virtud de su mayor eficacia y superior perfil de seguridad, en las gestaciones simples con una APP recurrente y/o refractaria al tratamiento de choque y con un mal pronóstico de frenación.**

5.10.3. GESTACIONES MÚLTIPLES DE AMBAS MUESTRAS

A diferencia de lo que sucedía en las gestaciones simples de las dos series de pacientes, cuando se llevaron a cabo las mismas comparaciones entre los embarazos múltiples del grupo control (n: 15) y del grupo de estudio (n: 22) se pudo constatar que **la eficacia de las dos estrategias terapéuticas motivo de análisis fue muy similar**, tal como lo confirman los resultados que se exponen a continuación:

1) Semejante calificación del tratamiento tocolítico

En el grupo control, la tasa de éxitos del tratamiento tocolítico fue del 60%, la de fracasos del 20% y la de finalizaciones forzadas igualmente del 20%. En el grupo de estudio, dichas tasas fueron, respectivamente, del 59,09%, 18,18% y 22,73%, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los diferentes apartados calificativos.

Por otra parte, los factores desfavorables tenían una presencia similar en ambas muestras, sin que sus frecuencias, global e individual, presentaran diferencias con significación estadística.

2) Mayor duración del periodo de latencia comprendido entre la finalización del tratamiento tocolítico y el parto en el grupo control

En términos generales, y con independencia de la estrategia terapéutica seguida, en los embarazos múltiples, el tiempo medio que transcurría desde la finalización de la tocolisis hasta el momento del parto era muy inferior al observado en las gestaciones únicas. Sin embargo, este periodo de tiempo fue mayor en el grupo control, con respecto al grupo de estudio, tanto para el total de ambas muestras (12,13 frente a 5,64 días) como una vez excluidas las finalizaciones forzadas (14,83 frente a 7,24 días), siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambas circunstancias ($p= 0,013$ y $p= 0,020$, respectivamente).

Este hecho, junto a una significativa mayor duración del periodo de tocolisis de choque en el grupo control ($p< 0,001$, en ambas circunstancias), compensaron los días ganados durante la tocolisis de mantenimiento administrada exclusivamente a las pacientes del grupo de estudio, de modo que ambas pautas de tratamiento conseguían una prolongación de la gestación muy similar, como será analizado posteriormente.

3) Análoga edad gestacional en el momento del parto

Para el total de ambas muestras, en el grupo control la edad gestacional media al producirse el parto fue de 33+0 semanas y en el grupo de estudio de 32+6 semanas, no teniendo la diferencia significación estadística.

Asimismo, al no contabilizarse las finalizaciones forzadas, dichas medias fueron en ambos casos de 33+4 semanas, sin que tampoco existiera una diferencia estadísticamente significativa.

4) Equivalente peso de los recién nacidos

Sobre el total de las dos muestras, la diferencia entre los pesos promedio de los recién nacidos de ambos grupos fue solo de 36,67 g, a favor del grupo control (1.840,41 g en el grupo control frente a 1.803,74 g en el grupo de estudio), no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Igualmente, al excluirse las finalizaciones forzadas, el diferencial seguía siendo únicamente de 59,59 g, ahora a favor del grupo de estudio (1.898,81 g en

el grupo control frente a 1.958,4 g en el grupo de estudio), pero también sin significación estadística.

5) Similar prolongación de la gestación

Cuando se contabilizó el total de las dos muestras, en el grupo control el parto se conseguía retrasar, como promedio, 33,6 días, y en el grupo de estudio 37 días, sin que la diferencia (3,4 días) alcanzara la significación estadística.

Al no incluirse las finalizaciones forzadas, estos tiempos ascendían, respectivamente, hasta los 37,83 y 39,18 días, con una diferencia de únicamente 1,35 días y tampoco estadísticamente significativa.

6) Semejante índice de Richter

Sobre el total de ambas muestras, el índice de Richter promedio en el grupo control fue de 122,1 puntos y en el grupo de estudio de 135,66, no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Asimismo, una vez excluidas las finalizaciones forzadas, esta semejanza se mantenía (137,6 frente a 142,62 puntos, respectivamente), sin que tampoco la diferencia alcanzara la significación estadística.

7) Similares resultados perinatales

El análisis de las variables perinatales ya referidas (ingreso en el Servicio de Neonatología, morbilidad moderada o grave global, ingreso en UCIN, SDR, HIV, EN, persistencia del *ductus* arterioso, sepsis neonatal, otras patologías neonatales y mortalidad perinatal) nos permite concluir que, en las gestaciones múltiples, tanto para el global de las muestras como tras la exclusión de las finalizaciones forzadas, las dos estrategias tocolíticas motivo de comparación ofrecían unos resultados muy semejantes, sin que en ningún caso se apreciaran diferencias estadísticamente significativas, si bien algunas variables (HIV en el total de las muestras, e ingreso en UCIN y SDR al no contabilizarse las finalizaciones forzadas) mostraban una tendencia a la significación estadística y a favor del grupo de estudio.

Como consecuencia de estos resultados, podemos afirmar que en las gestaciones múltiples, a diferencia de lo que sucede en los embarazos únicos, los

tratamientos tocolíticos empleados en el grupo control y en el grupo de estudio tienen una eficacia muy similar, conclusión que tampoco se menciona en la bibliografía disponible sobre tocolisis de mantenimiento^{6,7,134,142,143,150-154,164-173}.

Por tanto, en principio, **parece cuestionable el empleo de la estrategia terapéutica fundamentada en la tocolisis de mantenimiento con atosiban en los embarazos múltiples**. No obstante, este tratamiento tiene a su favor, con respecto a la tocolisis convencional, el hecho de que su tolerancia y perfil de seguridad son muy superiores. Por ello, a igualdad de eficacia y siendo una terapia más segura, la tocolisis de mantenimiento con atosiban podría ser una **opción válida y a considerar en circunstancias desfavorables**.

En este sentido, hemos de destacar que, pese a estos resultados objetivos, la **experiencia clínica** acumulada a lo largo de la realización del presente estudio nos hace pensar que este tratamiento puede tener cabida no solo en el embarazo único sino también en determinadas gestaciones múltiples. Y como argumentos de peso, en la Tabla 47 se presentan una serie de casos del grupo de estudio; todos ellos embarazos múltiples con importantes modificaciones cervicales, en los que la tocolisis de mantenimiento conseguía una prolongación de la quiescencia uterina durante un tiempo considerable, y en los que, una vez que se suspendía el tratamiento, el parto se desencadenaba en un breve espacio de tiempo.

CASOS	T. BISHOP INICIO Y FINAL T. MANTENIMIENTO	DURACIÓN T. MANTENIMIENTO	SEMANA PARTO
nº 14, gemelar	5 / 8	54 días (24+5 / 32+2)	32+3
nº 23, gemelar	4 / 5	33 días (28+1 / 32+5)	33+1
nº 25, triple	5 / 7	23 días (30+6 / 34+0)	34+2
nº 26, gemelar	6 / 7	23 días (30+5 / 33+6)	34+2
nº 27, gemelar	8 / 10	33 días (29+2 / 33+6)	34+1
nº 28, gemelar	6 / 8	22 días (31+0 / 34+0)	34+1
nº 30, gemelar	8 / 9	14 días (32+0 / 33+6)	33+6
nº 33, gemelar	3 / 10	61 días (25+3 / 34+0)	34+0

Tabla 47: Gestaciones múltiples del grupo de estudio

5.11. ANÁLISIS COSTE - EFECTIVIDAD

5.11.1. GENERALIDADES

Si se analiza la bibliografía que hace referencia al coste económico generado por la prematuridad, nos encontramos con estimaciones muy desiguales, posiblemente porque los distintos autores hacen valoraciones que no son homogéneas, tanto en cuanto a los servicios asistenciales que se registran como en cuanto al tiempo de seguimiento y edades gestacionales incluidas. Lo que sí es innegable es que este coste es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento, y que dicho gasto tiende a ir en aumento, muy en relación con el progresivo incremento de las tasas de prematuridad global, de prematuridad extrema, de gemelaridad y de supervivencia del gran prematuro. También es importante destacar que en EE UU el coste sanitario derivado de la prematuridad suele ser superior al observado en otros países desarrollados, probablemente por las peculiaridades de su sistema sanitario⁷.

Sea como fuere, en primer capítulo de la factura económica que conlleva la prematuridad lo constituyen los **costes económicos directos a corto plazo**; es decir, los costes relacionados con los cuidados neonatales hasta el alta hospitalaria. Al respecto, St. John et al.¹⁵⁵ encuentran que dicho coste es de 440 dólares si el parto se produce en la semana 38 y que esta cantidad se multiplica por 10 si sucede en la semana 35 y hasta por 100 en caso de acontecer en la semana 29. Gilbert et al.¹⁹³ hacen unas estimaciones más elevadas y constatan que el coste económico neonatal hasta el alta hospitalaria es de 1.100 dólares a las 38 semanas y de 203.000 dólares a las 25 semanas; es decir, 185 veces superior. Russell et al.¹⁹⁴ obtienen unos resultados semejantes a los de St. John et al., y cifran en 600 dólares el coste neonatal de un recién nacido a término y en 15.100 dólares el de un recién nacido prematuro, cantidad que asciende a 65.600 dólares en caso de prematuridad extrema. Este mismo autor¹⁹⁴ refiere que en EE UU, en el año 2001, el coste nacional de la prematuridad hasta el año de vida fue de 5,8 billones de dólares, lo que supone el 47% de los costes infantiles por hospitalización y el 27% del total de los costes pediátricos.

En España hay escasos datos publicados, pero deben destacarse los recogidos en el año 2002 en el Hospital de Cruces de Bilbao^{45,110} y que coinciden

con los publicados por St. John et al. y Russell et al. En este centro, tras sumar el correspondiente incremento del IPC, se puede estimar que el coste medio actual de un recién nacido de peso normal hasta el alta hospitalaria es de 500 euros, mientras que el de uno de bajo peso llega a los 18.000 euros. Al desglosarse los pesos, dicho coste sería de 6.000 euros con un peso de 1.500-2.499 g, ascendería a 31.000 euros con un peso de 1.000-1.499 g, a 57.000 euros cuando el peso fuera de 750-999 g y hasta los 71.000 euros si fuera menor de 750 g. Esto supone que la atención de un recién nacido de bajo peso es 36 veces más cara que la de un recién nacido de peso normal y 142 veces más costosa si nace con un peso inferior a los 750 g. Asimismo, estas cifras traducen que cada gramo de peso que se gana frenándose un parto pretérmino supone un ahorro en el coste hospitalario de unos 20 euros hasta que se alcanzan los 2.500 g. Por otra parte, si estos datos se extrapolan al global nacional, se puede estimar que el gasto hospitalario anual español debido al bajo peso y hasta el momento del alta, que podría ser equivalente al de la prematuridad, es de unos 720 millones de euros.

Pero en virtud de la grave morbilidad que condiciona la prematuridad, a estos costes a corto plazo se han de añadir los **costes económicos directos que se originan en etapas posteriores** de la vida de estos niños y que son más difíciles de cuantificar. Los costes a largo plazo, proporcionales a su grado de minusvalía, se deben a una mayor utilización de los servicios de salud (consultas, ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas, etc.), a la necesidad de programas de educación especial y a un mayor consumo de servicios sociales. Petrou et al.¹⁹⁵ estiman que, hasta los 5 años de edad, el tiempo de hospitalización de un niño nacido entre las semanas 28 y 31 es 16 veces superior al de un recién nacido a término y comporta un sobrecoste de 19.000 dólares, mientras que si el nacimiento se produce antes de la semana 28 ese tiempo es 85 veces mayor y supone un incremento de los costes de 23.000 dólares. Ahondando en lo mismo, Mangham et al.¹⁵⁶ calculan que, en el Reino Unido, el capítulo económico anual del sector público dedicado a la atención de la prematuridad, hasta los 18 años de edad, asciende a 4,5 billones de dólares y, lo que es más importante, que dicho capítulo se vería reducido en un 33%, cayendo a 3 billones de dólares, si se consiguieran retrasar todos los partos pretérmino una semana. Estos mismos autores, aprecian que el coste económico, hasta los 18 años de edad, de un niño nacido a término es de 64.000 dólares, mientras que un prematuro condiciona un

gasto medio de 99.000 dólares. Estas cifras ascienden, respectivamente, a 160.000 dólares y 211.000 dólares, en caso de nacer entre las semanas 32 y 28 o por debajo de este límite. Igualmente, dichos autores consideran que estos costes son perfectamente aplicables a cualquier país desarrollado.

Además, tal como destaca Melchor⁴⁵, otra serie de problemas asociados a la prematuridad y a sus secuelas van a continuar dilatando la factura social y familiar, a expensas de unos **gastos económicos difícilmente cuantificables**, que normalmente no cubren las ayudas oficiales y que derivan de apartados tan variados como son los generados por desplazamientos a centros hospitalarios o educativos alejados del lugar de residencia; la necesidad de modificar la actividad laboral de los padres, con la consiguiente pérdida de ingresos; la realización de terapias alternativas; o la aparición de nuevas exigencias logísticas en el hogar, relacionadas con la contratación de personal de apoyo y cuidadores, la alimentación, la vestimenta o la facilitación de la movilidad del niño.

Por último, no se puede olvidar otro gran coste derivado de la prematuridad y sus complicaciones, como es el **coste exclusivamente familiar**. Éste es un coste intangible, pero no por ello menos importante, y se traduce en trastornos emocionales, aislamiento social de los padres, pérdida de intimidad en el hogar, desajustes familiares e, incluso, separaciones y divorcios⁴⁵.

En este contexto, parece justificado cualquier esfuerzo orientado a prevenir la prematuridad, teniendo presente que hasta un pequeño retraso de un parto pretérmino tiene unas consecuencias médicas espectaculares e inversamente proporcionales a la edad gestacional⁷. No obstante, estos esfuerzos, y aún más en los momentos actuales, han de estar avalados por una adecuada relación coste-efectividad. Y es por ello que a continuación profundizaremos en la valoración de una serie de variables al respecto.

5.11.2. ANÁLISIS DE LOS COSTES ECONÓMICOS

El análisis de los costes económicos derivados de las dos estrategias terapéuticas motivo de estudio lo hemos fundamentado en la evaluación de tres variables: estancias hospitalarias maternas, tratamiento tocolítico y estancias hospitalarias neonatales; variables, que en su conjunto, permiten comparar con suficiente fiabilidad dichos costes. Ahora bien, hemos de reconocer que un

análisis coste-efectividad más preciso requeriría la inclusión de otros muy diversos costes económicos, tales como los procedentes de otros tratamientos maternos y tratamientos neonatales hasta el alta hospitalaria, así como de los que se derivan de la morbilidad a largo plazo y que han de variar en relación con su severidad y tiempo de seguimiento. Sin embargo, también hemos de subrayar lo que de novedoso tiene nuestro estudio económico, puesto que en la bibliografía disponible sobre tocolisis de mantenimiento no se contempla, en ningún caso, el cálculo de sus costes^{6,7,134,142,143,150-154,164-173}.

De todos modos, y aceptando las limitaciones inherentes a nuestro estudio económico, éste nos permite concluir, como dato fundamental, que es innegable que la estrategia terapéutica basada en **la tocolisis de mantenimiento con atosiban siempre condiciona unos mayores costes en relación con la hospitalización materna y con el tratamiento uterolítico**. Por tanto, la tocolisis prolongada solo estaría justificada si con ella se alcanzan unos mejores resultados perinatales y, en consecuencia, una reducción significativa de los gastos de carácter neonatal.

Llegados a este punto, nuestros resultados parecen confirmar, en términos generales y sin mayor profundización, que la tocolisis de mantenimiento con atosiban no cumple dichos objetivos. De hecho, para el total de las muestras, la estrategia terapéutica fundamentada en la tocolisis de mantenimiento con atosiban incrementaba los gastos derivados de la hospitalización materna en un 71% y los derivados de la hospitalización neonatal en un 30%, siendo el tratamiento tocolítico un 279% más costoso que el tratamiento habitual. Y al excluirse las finalizaciones forzadas, la hospitalización materna y el tratamiento tocolítico seguían siendo, respectivamente, un 76% y un 295% más caros que la terapia convencional.

Sin embargo, frente a estos resultados económicos, a primera vista desfavorables, habría que destacar que la tocolisis de mantenimiento ofrece, desde el prisma de su coste-efectividad, una serie de **argumentos a su favor**, tal como destaca la bibliografía sobre el tema^{30,45,76,110,134}.

En primer lugar, debemos resaltar que la partida económica que supone el manejo de la APP mediante atosiban de mantenimiento no puede tener una gran significación, ya que solo estará indicado en casos muy concretos. Para reclutar los 33 casos del grupo de estudio se necesitaron 36 meses, tiempo en el que se

produjeron en nuestro hospital 20.223 partos, de manera que la relación observada fue de una tocolisis de mantenimiento por cada 613 partos. Es más, dicha partida no deja de ser mínima si se compara con las destinadas a otros servicios hospitalarios u otras patologías obstétricas o ginecológicas^{7,30,46}. Como ejemplos, y dejando a un lado los altos costes que generan los tratamientos oncológicos, los tratamientos de esterilidad o la cirugía fetal, basta recordar que el precio hospitalario de una esponja hemostática (TachoSil®) es de 264 euros, que el de un dispositivo de sellado vascular (LigaSure®) alcanza los 389 euros, que el de una banda suburetral (Gynecare TVT-O®) llega a los 484 euros o que el de una malla de polipropileno (Gynecare Prolift Total®) asciende hasta los 961 euros.

En segundo lugar, no podemos olvidar que el perfil de seguridad de la tocolisis de mantenimiento con atosiban es superior al de la tocolisis convencional, en la que se contempla la utilización de diferentes tocolíticos de rescate, lo que condiciona unas mayores tasas de abandonos del tratamiento, un incremento del número de complicaciones graves y una mayor necesidad de una vigilancia estrecha y unos controles materno-fetales estrictos, con la consiguiente dilatación de los costes^{7,30,46}.

En tercer lugar, hay que significar que diferentes autores encuentran que la tocolisis de mantenimiento es realmente capaz de prolongar la gestación, lo que ha de concretarse, obligadamente, en un abaratamiento de los gastos derivados de la prematuridad^{6,7,134,142,154,164-173}, aunque ello sea difícil de plasmar en forma de resultados objetivos. En este sentido, los nuestros, una vez excluidas las finalizaciones forzadas, confirmaron que la tocolisis de mantenimiento con atosiban condicionaba un ahorro de un 15% (si bien no estadísticamente significativo) en la factura resultante de la hospitalización neonatal a corto plazo; aspecto no despreciable y que traducía, asimismo, un significativo menor número de ingresos en la UCIN. Y esto, a su vez, guardaba una relación directa con los mejores resultados perinatales observados en este grupo de recién nacidos, los cuales presentaron una significativa menor morbilidad severa a corto plazo, una significativa menor frecuencia de SDR y una significativa menor incidencia de SDR moderado o grave, como ya ha sido analizado en el apartado 5.9.2. De igual manera, la tocolisis de mantenimiento también proporcionaba, cuando se excluían las finalizaciones forzadas, significativos incrementos del peso de los recién nacidos -al registrarse un único peso promedio en las gestaciones múltiples-, del

tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto y del índice de Richter. Además, es muy posible que estos mejores resultados inmediatos condicionen una menor morbilidad a largo plazo, contribuyendo a una reducción de los gastos ulteriores. Por tanto, y a pesar del mayor coste económico a corto plazo de la tocolisis de mantenimiento, estas evidencias pueden ser razones de peso a su favor. Y junto a ellas, no podemos obviar que, en nuestro estudio, esta estrategia terapéutica continuamente ofrecía unos mejores resultados que los derivados de la tocolisis convencional, aunque su limitada potencia estadística impedía alcanzar un mayor número de diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente, y en cuarto lugar, hemos de destacar que los resultados observados al estratificar y comparar las muestras de estudio y control, en relación con el número de fetos, nos permiten profundizar en el tema y afirmar que, **aunque el análisis económico no parece avalar este tratamiento en los embarazos múltiples, sí que puede estar justificado en las gestaciones únicas**, como lo confirman los siguientes hechos:

- Gestaciones simples vs múltiples del grupo de estudio: en el grupo de estudio, la factura económica derivada de la hospitalización materna y del tratamiento tocolítico fue similar en las gestaciones simples y múltiples, y lo mismo sucedía con los costes derivados de la hospitalización neonatal sobre el total de ambas muestras. Sin embargo, al excluirse las finalizaciones forzadas, este último apartado suponía un coste nulo en el caso de las gestaciones únicas, mientras que en los embarazos múltiples dichos costes ascendían a 9.218,29 euros por recién nacido, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$).
- Gestaciones simples del grupo control vs gestaciones simples del grupo de estudio: los costes derivados de la hospitalización materna y del tratamiento tocolítico fueron significativamente superiores en el grupo de estudio. No obstante, aunque los costes resultantes de la hospitalización neonatal eran semejantes al comparar la totalidad de ambas muestras, cuando se excluían las finalizaciones forzadas se conseguía un ahorro económico muy significativo ($p=0,002$) y que traducía un coste cero en el grupo de estudio y de 10.128,25 euros por neonato en el grupo control, prácticamente compensándose los incrementos de los otros gastos.

- Gestaciones múltiples del grupo control vs gestaciones múltiples del grupo de estudio: a diferencia de lo que sucedía con los embarazos únicos, el análisis puramente económico no puede justificar la tocolisis de mantenimiento en las gestaciones múltiples, puesto que los costes derivados de la hospitalización materna y del tratamiento tocolítico fueron significativamente superiores en el grupo de estudio, sin que esto se compensara con una disminución paralela de los costes neonatales, los cuales eran muy similares en ambos grupos de pacientes.

Evidentemente, habría que concluir que, si bien destacando que a día de hoy carecemos de ella, solo una adecuada evaluación farmacoeconómica de los costes globales, con un correcto diseño de la relación coste-efectividad y que tenga en cuenta todas las variables involucradas, podrá aclarar si la tocolisis de mantenimiento con atosiban supone un gasto innecesario o, lo que es más probable, un verdadero ahorro económico, al compensarse su coste puntual con los gastos evitados en virtud de su mayor eficacia y seguridad, siempre y cuando se haga, asimismo, una correcta selección de los casos candidatos a dicha terapia^{7,30,46,110}.

5.12. FUTURO DE LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO

A lo largo de la exposición, se ha podido constatar que la tocolisis de mantenimiento, en los momentos actuales, tiene claros argumentos en su contra, de manera que su empleo no se puede sustentar en la evidencia científica. Aun así, también se han presentado una serie de razones y resultados a su favor. Razones y resultados que consideramos que tienen suficiente peso como para no deberse cerrar definitivamente el debate al respecto.

En esta encrucijada, es indudable que son necesarios estudios futuros, amplios, bien diseñados y orientados a determinar la eficacia real de la tocolisis de mantenimiento, así como los criterios de selección, las indicaciones concretas, la dosis farmacológica óptima y la duración más adecuada de esta terapia^{7,76,77,143,147}.

Mientras tanto, hoy podemos suponer, y diferentes aportaciones científicas lo respaldan, que, **aunque la tocolisis de mantenimiento no está justificada de**

manera rutinaria, sí que puede estar indicada en ciertas situaciones, y en especial en la APP recurrente y/o refractaria al tratamiento de choque, máxime si se asocian otros factores desfavorables, como son la prematuridad severa, las modificaciones cervicales significativas, el prolapso de bolsa (con o sin cerclaje de emergencia) o la sobredistensión uterina^{7,76,77,134,143,147}. De hecho, nuestros resultados, en cuanto a eficacia y seguridad se refiere, parecen avalar esta conducta, especialmente en las gestaciones simples.

Menos dudas plantea la elección del fármaco tocolítico que se debe utilizar, y aunque hay autores que preconizan que ha de ser nifedipino, los conocimientos actuales apuntan a que **el fármaco más recomendable para la tocolisis de mantenimiento es atosiban**, sobre todo en virtud de los esperanzadores resultados del ensayo clínico de Valenzuela et al.¹³⁴, a los que habría que añadir su adecuado perfil de seguridad materno-fetal, su ausencia de contraindicaciones, su uso autorizado y el hecho de que normalmente será el mismo fármaco que se empleó para la tocolisis de choque, ganando en eficacia. Argumentos, todos ellos, que se ven refrendados por los resultados del presente estudio.

Los principales inconvenientes de atosiban son la necesidad de su administración parenteral y, sobre todo, su elevado coste económico^{76,77,133,134}. Ahora bien, dicho coste, si solo se administra en casos muy concretos, y sin olvidar las ventajas que puede aportar, podría ser perfectamente asumible. Es más, **como verdaderamente se pueden disminuir los gastos derivados de la tocolisis con atosiban es llevando a cabo un correcto diagnóstico de la APP, lo que evitaría innecesarios tratamientos de choque en el falso trabajo de parto**. Igualmente, también hay que destacar que en febrero de 2010 caducó la protección de datos de la patente de atosiban (Tractocile®), propiedad de Laboratorios Ferring, lo que ha posibilitado una futura comercialización de fármacos genéricos. Y ello está a punto de convertirse en una realidad, por parte de Laboratorios Normon, lo que va a suponer una reducción en su precio en torno a un 40%.

En definitiva, y como reflexión final, hemos de subrayar que diferentes resultados del presente estudio se inclinan del lado de los autores que defienden la tocolisis de mantenimiento con atosiban en casos de alto riesgo de parto pretérmino, siendo razonable considerar que puede ser una opción terapéutica válida en circunstancias como las ya citadas, si bien admitiendo que es muy difícil

protocolizar sus indicaciones concretas, por lo que, generalmente, será necesaria la individualización de cada caso. Asimismo, nuestros resultados avalan el protocolo de actuación propuesto en las gestaciones únicas, y orientan sobre la necesidad de intentar prolongar la tocolisis de mantenimiento en los embarazos múltiples, conducta que no estaría fuera de lugar si tenemos presente su óptimo perfil de seguridad y la tendencia progresiva a prorrogar la tocolisis más allá de la semana 34, tal como recientemente recomienda la propia SEGO en su protocolo de tratamiento de la APP del año 2012⁶⁴.

6. CONCLUSIONES

1. Los resultados aportados por este estudio avalan la utilidad de la tocolisis de mantenimiento con atosiban en la APP recurrente y/o refractaria al tratamiento de choque, en especial en casos de prematuridad extrema y cuando se asocian, además, otros factores desfavorables, como son las modificaciones cervicales importantes, el prolapso de la bolsa amniótica o la sobredistensión uterina. Dicho tratamiento se puede mantener hasta la semana 34, principalmente en las gestaciones múltiples.
2. La tocolisis de larga duración con atosiban demostró una mayor eficacia que la tocolisis convencional en la prolongación de la gestación, con diferencias estadísticamente significativas cuando se excluían los casos en los que el embarazo se tenía que finalizar por causas ajenas al tratamiento uterolítico.
3. Ambas opciones terapéuticas presentaron una mortalidad perinatal y unos resultados neonatales inmediatos similares. Sin embargo, la tocolisis de mantenimiento con atosiban condicionó una menor morbilidad neonatal a corto plazo, con diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables estudiadas (morbilidad global moderada o grave, ingreso en UICIN y prevalencia y severidad del SDR) cuando no se incluían las referidas terminaciones inexcusables de la gestación.
4. La terapia de mantenimiento con atosiban fue significativamente más eficaz en las gestaciones simples que en las múltiples. Asimismo, en los embarazos únicos, la tocolisis prolongada con dicho fármaco proporcionó unos resultados claramente superiores a los obtenidos mediante la tocolisis convencional.

Por el contrario, en las gestaciones múltiples, ambas estrategias terapéuticas determinaron unos resultados perinatales muy semejantes, posiblemente en relación con el breve periodo de latencia comprendido entre la suspensión de la tocolisis de mantenimiento y el parto observado en las pacientes que recibieron este tratamiento. Este hallazgo nos hace presuponer que una mayor prolongación de la terapia de mantenimiento en los embarazos múltiples podría condicionar unos resultados perinatales más satisfactorios.

5. Según nuestros resultados, la estrategia terapéutica fundamentada en una tocolisis de mantenimiento con atosiban presenta un adecuado perfil de seguridad y muestra una tolerancia materna y fetal muy superior a la que ofrece la tocolisis de choque intensiva.
6. En aquellas situaciones en las que pudiera estar indicada la tocolisis de mantenimiento existe un significativo riesgo de corioamnionitis subclínica, que puede comprometer el resultado final de la gestación. Por este motivo, en el protocolo del presente estudio incluíamos, deliberadamente, la realización de amniocentesis para el diagnóstico microbiológico del líquido amniótico. Esta novedosa conducta se reveló eficaz y segura, tanto en la gestación simple como en el embarazo gemelar. Se practicó amniocentesis en las dos terceras partes de los casos, sin que se registraran complicaciones inherentes a la técnica y con una mínima tasa de fracasos.
7. El análisis coste-efectividad a corto plazo que hemos llevado a cabo constató que la tocolisis de mantenimiento con atosiban siempre implica, con respecto al tratamiento convencional, un incremento de los costes económicos derivados de la hospitalización materna y del propio tratamiento uterolítico. No obstante, en las gestaciones simples, y una vez excluidos aquellos casos en los que la gestación hubo de interrumpirse por causas no relacionadas con el tratamiento tocolítico, dichos costes se veían prácticamente compensados al ser nulos los gastos generados por la hospitalización neonatal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **Kam KYR, Lamont RF.** Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9: 1153-68.
2. **Cabero L.** Parto pretérmino. *Folia Clín Obstet Ginecol.* 2008; 70: 6-33.
3. **Romero R, Mazor M, Muñoz H, Gómez R, Galasso M, Sherer DM.** The preterm labor syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 734: 414-29.
4. **Espinoza J.** Fisiopatología del síndrome de parto pretérmino. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008; 54: 15-21.
5. **Sáez V, Germain AM, Carvajal JA.** Atosiban, perspectivas sobre el manejo etiológico del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002; 67: 249-55.
6. **Papatsonis D, Flenady V, Liley H.** Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD005938.
7. **Magdaleno F, Sancha M, López S, González A.** Tratamiento tocolítico más allá de las 48 horas en la amenaza de parto pretérmino. *Folia Clín Obstet Ginecol.* 2011; 3-24.
8. **Romero R, Sirtori M, Oyarzum E, Ávila C, Mazor M, Callahan R, et al.** Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 817-24.
9. **Rincón I, Magdaleno F, Sancha M, Omeñaca F, González A.** Corioamnionitis histológica y morbimortalidad neonatal: aproximación al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Rev Chil Obstet y Ginecol.* 2010; 75: 172-8.
10. **Romero R, Quintero R, Oyarzun E.** Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 661-6.

11. **Ovalle A, Gómez R, Martínez R, Rubio R, Fuentes A, Valderrama O, et al.** Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *J Perinat Neonat Med.* 1997; 2: 123-6.
12. **Abehsera D.** Amenaza de parto pretérmino y rotura prematura de membranas pretérmino. Impacto de la amniocentesis diagnóstica en la conducta obstétrica. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 2012.
13. **Nelson KB, Ellenberg JH.** Epidemiology of cerebral palsy. *Adv Neurol.* 1978; 19: 421-35.
14. **Wu YW, Colford JM.** Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284: 1417-24.
15. **Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al.** Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy. The Western Australian case-control study. *BMJ.* 1998; 317: 1554-8.
16. **Gómez R, Galleguillos G, Sáez V, Camus A, González R.** Daño neurológico de origen intrauterino: tan lejos, tan cerca. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2000; 65: 495-503.
17. **Gómez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, Mazor M, Berry S.** The fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 194-202.
18. **Becker J, Gómez R.** Síndrome inflamatorio fetal. En: Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E, editores. *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 597-600.
19. **Bejar R, Wozniak P, Allard M, Benirschke K, Vaucher Y, Coen R, et al.** Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 357-63.
20. **Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al.** Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1999; 4: 566-75.

21. **Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gómez R, Yoon BH, et al.** Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Mat Fetal Neonatal Med.* 2002; 11: 18-25.
22. **Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al.** Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 675-81.
23. **Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al.** The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: 1124-9.
24. **Kramer MS.** The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr.* 2003; 133 (Supl 2): S1.592-6.
25. **Lumley J.** Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110: 3-7.
26. **De Heus R, Mulder EJH, Visser GHA.** Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? *Int J Women Health.* 2010; 2: 137-42.
27. **Magdaleno F.** Proyecto Técnico de Gestión para la Jefatura de Sección de la Unidad de Asistencia al Parto de Alto Riesgo del Hospital Universitario La Paz de Madrid. 2008.
28. **Magdaleno F, Álvarez M, Usandizaga JA.** Prematuridad: problemática actual. Resultados perinatales en un año. *Actual Obstet Ginecol.* 1997; 9: 213-21.
29. **Melchor JC.** Prevención del parto pretérmino. En: Cabero L, editor. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 526-31.
30. **Lamont RF, Kam KYR.** Atosiban as a tocolytic for the treatment of spontaneous preterm labor. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2008; 3: 163-74.
31. **Quero J, Jiménez AM, Pérez J.** Toma de decisiones en la asistencia del pretérmino de peso extremadamente bajo. *Rev Esp Pediatr.* 2002; 58: 59-69.

32. **De L Costello AM, Osrin D.** Micronutrient status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries. *J Nutr.* 2003; 133 (Suppl 2): S1.757-64.
33. **Petrou S.** Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110 (Suppl 20): S17-23.
34. **EPICure.** Disponible en: <http://www.epicure.ac.uk/>.
35. **Berkowitz GS, Papiernik E.** Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev.* 1993; 15: 414-43.
36. **Hack M, Fanaroff AA.** Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev.* 1999; 53: 193-218.
37. **Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al.** Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 1423-31.
38. **Vohr BR, Allen M.** Extreme prematurity. The continuing dilemma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1-2.
39. **Moster D, Lie RT, Markestad T.** Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008; 359: 262-73.
40. **Swamy GK, Østbye T, Skjærven R.** Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA.* 2008; 299: 1429-36.
41. **Furzán JA, Sánchez HL.** Recién nacido prematuro tardío: incidencia y morbilidad neonatal precoz. *Arch Venez Pueri Pediatr.* 2009; 72: 59-67.
42. **Ashton DM.** Elective delivery at less than 39 weeks. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22: 506-10.
43. **Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, Carlo WA, Tita AT.** Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 1288-95.

44. **Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N.** Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*. 2010; 126: 1124-31.
45. **Melchor JC.** El impacto socioeconómico de la prematuridad. Ponencia presentada en el IV Simposium Ferring Obstetricia. Madrid, 2009.
46. **Sancha M, Terán M, Magdaleno F, Cabrillo E.** El obstetra ante los tocolíticos. Ponencia presentada en el II Simposium Ferring Obstetricia. Valencia, 2005.
47. **Papiernik E, Kaminski M.** Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. A study of the frequency of 30 predictive characteristics. *J Perinat Med*. 1974; 2: 30-5.
48. **Creasy RK, Gremmer BA, Liggins GC.** System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1980; 55: 692-6.
49. **Carreras E, Crispi F.** Marcadores ecográficos de prematuridad. La longitud cervical. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 91-9.
50. **Bellart J, Alonso I, Martínez MA.** Fibronectina fetal y su utilidad en la prevención secundaria de la prematuridad. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 83-90.
51. **Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al.** Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 490-7.
52. **Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E.** Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1): CD003581.
53. **Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N, Kayem G, Papiernik E, Cabrol D, et al.** Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 108: 146-51.

-
54. **Leitich H, Brumbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P.** Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 752-8.
 55. **Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al.** The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med.* 1996; 334: 567-72.
 56. **Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I.** Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 273-9.
 57. **Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME.** Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 1234-42.
 58. **Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA.** Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD004947.
 59. **Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH.** Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357: 462-9.
 60. **Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al.** Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2277-80.
 61. **Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z.** Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD003253.
 62. **Newcomer J.** Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55: 443-8.
 63. **Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J.** Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003; 31: 122-33.

-
64. **SEGO.** Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Amenaza de parto pretérmino, 2012. Disponible en: <http://www.prosego.es/>.
 65. **Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS.** Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 2002; 325: 301-4.
 66. **Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J.** Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 305-22.
 67. **Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH.** Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 552-5.
 68. **Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P.** Cervical length and dilatation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery. A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 1465-72.
 69. **Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR.** Fetal fibronectin in cervical and vagina secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991; 45: 669-74.
 70. **Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al.** Fetal fibronectin as a predictor of preterm births in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 13-8.
 71. **Revah A, Hannah ME, Sue-A-Quan AK.** Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *Am J Perinatol.* 1998; 15: 613-21.
 72. **Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V.** Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 426.e1-e7.
 73. **Gyetvay K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A.** Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 869-77.

74. **King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I.** β -mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 211-22.
75. **Crowley P.** Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 1996; (1): CD000065.
76. **Jacquemyn Y.** Use of tocolytics: what is the benefit of gaining even more time? *Br J Obstet Gynaecol.* 2006; 113 (Suppl 3): S78-80.
77. **Kim A, Shim J-Y.** Emerging tocolytics for maintenance therapy of preterm labour: oxytocin antagonists and calcium channel blockers. *Br J Obstet Gynaecol.* 2006; 113 (Suppl 3): S113-5.
78. **Fabre E.** Efectos secundarios de los tocolíticos. Ponencia presentada en el IV Simposium Ferring Obstetricia. Madrid, 2009.
79. **Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al.** The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics.* 2004; 114: 663-75.
80. **Di Renzo GC, Cabero LI and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on "Preterm Birth".** Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med.* 2006; 34: 359-66.
81. **Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR.** The EPIcure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000; 106: 659-71.
82. **Onah HE.** Effect of prolongation of pregnancy on perinatal mortality. *Int J Gynecol Obstet.* 2003; 80: 255-61.
83. **Finström O, Olausson PO, Sedin G.** The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 503-11.
84. **Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW.** Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD001060.

85. **Grimes DA, Nanda K.** Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 986-9.
86. **Smith GN, Walker MC, McGrath MJ.** Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 736-9.
87. **Duckitt K, Thornton S.** Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD002860.
88. **Bisits A, Madsen G, Knox M, Gill A, Smith R, Yeo G, et al.** The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 683-90.
89. **Lees CC, Lojacono A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, et al.** Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. GTN Preterm Labour Investigation Group. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 403-8.
90. **Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernström MJ.** Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science.* 1982; 215: 1396-8.
91. **Husslein P, Fuchs AR, Fuchs F.** Oxytocin and the initiation of human parturition. I. Prostaglandin release during induction of labor by oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141: 688-93.
92. **Lamont RF.** The development and introduction of anti-oxytotic tocolytics. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110 (Suppl 20): S108-12.
93. **López Bernal A, Phipps SL, Rosevear SK, Turnbull AC.** Mechanism of action of the oxytocin antagonist 1-deamino-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96: 1108-10.
94. **McLean JM.** Early embryo loss. *Lancet.* 1987; 2: 1460-1.
95. **Richter ON, Dorn C, van de Vondel P, Ulrich U, Schmolling J.** Tocolysis with atosiban: experience in the management of premature labor before 24 weeks of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 272: 26-30.

96. **King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker GA, Carbonne B.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD002255.
97. **Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brolmann HA.** Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78: 783-8.
98. **Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B.** Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 840-7.
99. **Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N, Tejani N.** Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol.* 1991; 8: 365-9.
100. **Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK.** A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 105-11.
101. **García-Velasco JA, González A.** A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998; 61: 239-44.
102. **Janky E, Leng JJ, Cormier PH, Salamon R, Meynard J.** A randomized study of the treatment of threatened premature labor. Nifedipine versus ritodrine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1990; 19: 478-82.
103. **Koks CA, Brolmann HA, de Kleine MJ, Manger PA.** A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 77: 171-6.
104. **Kupfermine M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR.** Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 1090-4.
105. **Papatsonis D, van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA.** Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 230-4.

106. **Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M.** Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 91: 10-4.
107. **Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW.** Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 128: 129-34.
108. **Thornton S, Cabero L, Dudenhausen J, Frydman R, Husslein P, Rizzo R.** Clinical practice survey of Tractocile[®] (atosiban) in preterm labour management in six european countries (TREASURE) [Abstract]. Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Atenas (Grecia), 14-17 de abril de 2005.
109. **Moutquin JM, Cabrol D, Fisk NM.** Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour (CAP-001). The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001; 108: 133-42.
110. **Melchor JC, Cordón J, Ostos RM.** Evaluación de la eficacia y eficiencia de Tractocile (atosiban) en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. *Rev Esp Econ Salud.* 2005; 4: 126-32.
111. **De Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al.** Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338: b744.
112. **Avendaño C.** Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin.* 2009; 133: 425-6.
113. **Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.** BOE nº 174, del 20 de julio de 2009. Disponible en: <http://www.boe.es/>.
114. **The Canadian Preterm Labor Investigators Group.** Treatment of preterm labor with the β -adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med.* 1992; 327: 308-12.
115. **Leveno KJ, Cunningham FG.** β -adrenergic agonists for preterm labor. *N Engl J Med.* 1992; 327: 349-51.

116. **Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H.** Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD004452.
117. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Tocolytic drugs for women in preterm labour. Clinical Guideline N° 1(B). RCOG Press, London, UK (2002).
118. **Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS.** Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003; 110: 1045-9.
119. **Lamont RF, Khan KS, Beattie B, Cabero L, Di Renzo GC, Dudenhausen JW, et al.** The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2005; 33: 287-95.
120. **Law HD, du Vigneaud V.** Synthesis of 2-p-methoxyphenylalanine oxytocin (O-methyl-oxytocin) and some observations on its pharmacological behaviour. *J Am Chem Soc.* 1960; 82: 4579-81.
121. **Melin P, Trojnar J, Johansson B, Vilhardt H, Akerlund M.** Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *J Endocrinol.* 1986; 111: 125-31.
122. **Akerlund M, Strömberg P, Hauksson A, Andersen LF, Lyndrup J, Trojnar J, et al.** Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue. Results from a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 1040-4.
123. **Lundin S, Akerlund M, Fagerström PO, Hauksson A, Melin P.** Pharmacokinetics in the human of a new synthetic vasopressin and oxytocin uterine antagonist. *Acta Endocrinol.* 1986; 112: 465-72.
124. **Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML.** The pharmacokinetics of oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 913-7.

125. **Akerlund M, Hauksson A, Lundin S, Melin P, Trojnar J.** Vasotocin analogues which competitively inhibit vasopressin stimulated uterine activity in healthy women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93: 22-7.
126. **Akerlund M.** Can primary dysmenorrhoea be alleviated by a vasopressin antagonist? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987; 66: 459-61.
127. **Hauksson A, Akerlund M, Melin P.** Uterine blood flow and myometrial activity at menstruation, and the action of vasopressin and a synthetic antagonist. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; 95: 898-904.
128. **Andersen LF, Lyndrup J, Akerlund M, Melin P.** Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am J Perinatol.* 1989; 6: 196-9.
129. **Eriksson H, Björgell P, Akerlund M, Hauksson A, Melin P.** Effects of a tocolytic oxytocin analogue on lipid and carbohydrate metabolism. *Gynecol Obstet Invest.* 1990; 29: 97-100.
130. **Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML.** Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1304-6.
131. **Goodwin TM, Paul RP, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al.** The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 474-8.
132. **Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R.** Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol.* 1996; 13: 143-6.
133. **Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G.** Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. Atosiban Study Group. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 331-6.
134. **Valenzuela GJ, Sánchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al.** Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1184-90.

135. **Romero R, Sibai BM, Sánchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al.** An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1173-83.
136. **Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al.** Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 1191-9.
137. **Cabrol D, Gillet JY, Madelanat P.** Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol.* 2001; 98: 177-85.
138. **Marsal K, Fisk NM, Calder AA.** The oxytocin antagonist atosiban versus the agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 413-22.
139. **Ervin MG.** Perinatal fluid and electrolyte regulation: role of arginine vasopressin. *Semin Perinatol.* 1988; 12: 134-42.
140. **Greig PC, Massmann GA, Demarest KT, Weglein RC, Holland ML, Figueroa JP.** Maternal and fetal cardiovascular effects and placental transfer of the oxytocin antagonist atosiban in late-gestation pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 897-902.
141. **Lyndrup J, Lamont RF.** The choice of tocolytic for the treatment of preterm labour: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. *Expert Opin Invest Drugs.* 2007; 16: 843-53.
142. **Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al.** Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 1221-6.
143. **Thornton JG.** Maintenance tocolysis. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005; 112 (Suppl. 1): S118-21.

144. **Creasy RK, Golbus MS, Laros RK Jr, Parer JT, Roberts JM.** Oral ritodrine maintenance in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137: 212-6.
145. **Brown S, Tejani N.** Terbutaline sulfate in the prevention of recurrence of premature labor. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 22-5.
146. **Lewis R, Mercer BM, Salama M, Walsh M, Sibai B.** Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 834-7.
147. **González A.** Terapia de mantenimiento. *Prog Obstet Ginecol.* 2005; 48 (Supl 1): S16-8.
148. **Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P.** Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD003927.
149. **Rust OA, Bofill JA, Arriola RM, Andrew ME, Morrison JC.** The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 838-42.
150. **Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I.** Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 484-90.
151. **Gaunekar NN, Crowther CA.** Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD004071.
152. **Carr DB, Clark AL, Kernek K, Spinnato JA.** Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 822-7.
153. **Roos C.** The effectiveness of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor. A randomized placebo-controlled trial. Comunicación presentada en el XXIII Congreso Europeo de Medicina Perinatal. París, 2012.
154. **Sayin NC, Varol FG, Balkanli-Kaplan P, Sayin M.** Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *J Perinat Med.* 2004; 32: 220-4.

155. **St. John EB, Nelson KG, Clives SP, Bishnoi RR, Goldenberg RL.** Cost of neonatal care according to gestational age at birth and survival states. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 170-5.
156. **Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES.** The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics.* 2009; 123: 312-27.
157. **ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.** ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 82: 127-35.
158. **Richter R.** Evaluation of success in treatment of threatening premature labor by betamimetic drugs. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 127: 482-6.
159. **Cabañas F, Pellicer A.** Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología. Lesión cerebral en el niño prematuro (27), 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/>.
160. **Cook CM, Peek MJ.** Survey of the management of preterm labour in Australia and New Zealand in 2002. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2004; 44: 35-8.
161. **Norwitz ER, Bahtiyar MO, Sibai BM.** Defining standards of care in maternal-fetal medicine. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1491-6.
162. **Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST.** Contemporary practice patterns and beliefs regarding tocolysis among U.S. Maternal-fetal medicine specialists. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 42-7.
163. **Bashiri A, Burstein E, Mazor M.** Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome - a review. *J Perinat Med.* 2006; 34: 5-12.
164. **Vergetis V, Rossolymos C, Anagnostopoulos S, Mavromatis A.** Three years experience in longterm atosiban use for the prevention of preterm labor in single and multiple pregnancies. *J Perinat Med.* 2007; 35 (Suppl 2): S95-5.
165. **García MA, Lapeña SS, Larrañaga C, Aguirre S, Ceres R, Ezcurdia M.** Tratamiento de mantenimiento con atosiban en gestaciones con patología de riesgo asociada. *Prog Obstet Ginecol.* 2005; 48 (Supl 1): S19-20.

166. **Lapeña SS, García MA, Larrañaga C, Pérez AF, Aguirre S, Ezcurdia M.** Tratamiento de mantenimiento con atosiban coadyuvante a los cerclajes de emergencia en pacientes con amenaza de parto prematuro (APP). Prog Obstet Ginecol. 2005; 48 (Supl 1): S21-2.
167. **José Y, Andrés P, Villacampa A, Mandani B, Campillos JM.** Atosiban en pauta continua. Utilización como tratamiento en la amenaza de parto pretérmino. Comunicación presentada en el XX Congreso de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO. Las Palmas de Gran Canaria, 2005.
168. **Abanto E, Burgos J, Melchor JC, Goikoetxea N, Rodríguez L.** Tratamiento de larga duración con atosiban. Comunicación presentada en el XXIX Congreso de la SEGO. Granada, 2007.
169. **García E.** Tocolisis de mantenimiento. Ponencia presentada en la II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Perinatal. Madrid, 2008.
170. **Rivera A, Lucena M, Casla A, Navarrete J, Ruano A, Gómez P.** Eficacia y seguridad del uso de atosiban en gestaciones múltiples. Comunicación presentada en el XXX Congreso de la SEGO. Barcelona, 2009.
171. **Ortin M, Ribes E, Milla A.** Terapia de mantenimiento con atosiban en la amenaza de parto prematuro. Comunicación presentada en el XXII Congreso Europeo de Medicina Perinatal. Granada, 2010.
172. **Pilar I, Jiménez G, Villanuieva A, Herráiz M, Aguarón A.** Atosiban de mantenimiento. Realidad o ficción. Comunicación presentada en el XXII Congreso Nacional de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO. Bilbao, 2010.
173. **Pato M, Varillas C, Frade P, Gómez-Sánchez D, Castro-Vilar L, Blanco S.** El tractocile como tratamiento de mantenimiento en la amenaza de parto prematuro en casos seleccionados. Clin Invest Gin Obst. 2011; 38: 109-13.
174. **Villabona C.** Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. Endocrinol Nutr. 2010; 57 (Supl 2): S41-52.

-
175. **Danielsson BR, Danielson M, Rundqvist E, Reiland S.** Identical phalangeal defects induced by phenytoin and nifedipine suggest fetal hypoxia and vascular disruption behind phenytoin teratogenicity. *Teratology*. 1992; 45: 247-58.
176. **Yoshida T, Kanamori S, Hasegawa Y.** Hyperphalangeal bones induced in rat pups by maternal treatment with nifedipine. *Toxicol Lett*. 1988; 40; 127-32.
177. **Bal L, Thierry S, Brocas E, Adam M, van de Louw A, Tenailon A.** Pulmonary edema induced by calcium-channel blockade for tocolysis. *Anesth Analg*. 2004; 99: 910-1.
178. **Vaast P, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debarge V, Provost-Helou N, Ducloy-Bouthors AS, Puech F, et al.** Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for premature labour; report of five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 113: 98-9.
179. **Parasuraman R, Ghandi MM, Liversedge NH.** Nifedipine tocolysis associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *Br J Obstet Gynaecol*. 2006; 113: 844-5.
180. **Oei SG, Oei SK, Brolmann HA.** Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N Eng J Med*. 1999; 340: 154.
181. **Verhaert D, Van AR.** Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol*. 2004; 59: 331-9.
182. **Hodges R, Barkehall-Thomas A, Tippet C.** Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 2004; 111: 380-1.
183. **Impey L.** Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993; 100: 959-61.
184. **Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ.** Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol*. 2005; 112: 509-10.

185. **Gokay Z, Ozcan T, Copel JA.** Changes in fetal hemodynamic with ritodrine tocolysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 44-6.
186. **Gemelli M, De Luca LF, Manganaro R, Leonardi R, Rando F, Agnetti A, et al.** Transient electrocardiographic changes suggesting myocardial ischaemia in newborn infants following tocolysis with beta-sympathomimetics. *Eur J Pediatr.* 1990; 149: 730-3.
187. **Kurtoglu S, Akcakus M, Keskin M, Ozcan A, Hussain K.** Severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia in a baby born to a mother taking oral ritodrine therapy for preterm labour. *Horm Res.* 2005; 64: 61-3.
188. **Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S.** Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD004352.
189. **King JF, Flenady V, Cole S, Thornton S.** Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD001992.
190. **Loe SM, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM.** Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 173-9.
191. **Romero R, Shamma F, Ávila C, Jiménez C, Callahan R, Nores J, et al.** Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 757-61.
192. **Mazor M, HersHKovitz R, Ghezzi F, Maymon E, Horowitz S, Leiberman JR.** Intraamniotic infection in patients with preterm labor and twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996; 75: 624-7.
193. **Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B.** The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 488-92.
194. **Russell RB, Green NS, Steiner CA.** Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics.* 2007; 120: 1-9.

195. **Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M.** The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 2003; 112: 1290-7.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO I

TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO CON ATOSIBAN (DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO)



Hospital Universitario La Paz



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOCOLISIS DE MANTENIMIENTO CON ATOSIBAN

Nº Historia

Doña de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en y DNI nº

Don/Doña de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en y DNI nº

En calidad de de Doña
(representante legal, familiar o allegado) (nombre y apellidos de la paciente)

DECLARO

Que el Doctor/a
(nombre y dos apellidos del facultativo responsable de la información)

Me ha informado de la posibilidad de intentar prolongar la duración de mi gestación actual mediante un tratamiento de mantenimiento con atosiban. El propósito del mismo es evitar un parto pretérmino, para así aumentar las posibilidades de supervivencia de mi(s) hijo(s) y reducir la incidencia de posibles complicaciones inherentes a la prematuridad extrema. De hecho, la bibliografía científica actual al respecto demuestra que esta estrategia terapéutica es bien tolerada y eficaz, consiguiendo **retrasar el parto** varios días e incluso semanas. No obstante, se ponen en mi conocimiento las siguientes consideraciones:

1. Esta conducta obstétrica solo está indicada en **determinados casos** y una vez agotadas las opciones terapéuticas que habitualmente se utilizan en la amenaza de parto pretérmino.
2. La tocolisis de mantenimiento con atosiban no es una indicación recogida en la ficha técnica del citado medicamento. Sin embargo, **cada vez se utiliza más** cuando, a pesar del tratamiento convencional de la amenaza de parto pretérmino, no se consiguen frenar las contracciones uterina o éstas reaparecen reiteradamente, y en especial si se asocian una serie de factores desfavorables, tales como prematuridad extrema, importantes modificaciones cervicales, prolapso de la bolsa amniótica, polihidramnios, gestación múltiple, etc.
3. Esta terapéutica entraña una serie de **riesgos maternos y fetales**, que incluyen fracaso del tratamiento, inflamación en el punto de punción, accidentes tromboembólicos, corioamnionitis y pérdida de bienestar fetal. Por ello, durante el tiempo de tratamiento es necesaria una estricta vigilancia materno-fetal.
4. Junto a la tocolisis de mantenimiento con atosiban, usted deberá guardar **reposo** en cama y será tratada con **heparina** de bajo peso molecular, con el fin de evitar

complicaciones tromboembólicas. Asimismo, en ciertas circunstancias puede estar justificada la administración de **antibióticos** y/o la realización de una **amniocentesis** para descartar la presencia de una infección amniótica.

5. Habitualmente, esta medicación se **suspenderá** entre las semanas 32 y 34, ya que una mayor prolongación del tratamiento supone un significativo incremento de los riesgos anteriormente referidos.

He **comprendido** las explicaciones que se me han proporcionado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones que he considerado oportunas y me ha **aclarado** todas las dudas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de justificación alguna, **puedo revocar** el consentimiento que ahora presto.

Por todo ello, manifiesto que estoy **satisfecha** con la información recibida y que **asumo** el alcance y los riesgos de la propuesta de tocolisis de mantenimiento con atosiban.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

En que se intente una tocolisis de mantenimiento con atosiban, habiendo sido informada de los beneficios y riesgos del mismo.

En
(lugar y fecha)

Fdo. EL/LA MÉDICO

Fdo. LA PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

REVOCACIÓN

Doña de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en y DNI nº

Don/Doña de años de edad
(nombre y dos apellidos)

Con domicilio en y DNI nº

En calidad de de Doña
(representante legal, familiar o allegado) (nombre y apellidos de la paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy en esta fecha por finalizado.



En

Fdo. EL/LA MÉDICO

Fdo. LA PACIENTE

8.2. ANEXO II

AMNIOCENTESIS PARA ESTUDIO MICROBIOLÓGICO (DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO)

 <p>Hospital Universitario La Paz SaludMadrid  Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA (CAMA): NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p align="center">CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: M-OBS-001</p>	<p align="center">SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA</p>
<p align="center">AMNIOCENTESIS NO GENÉTICA</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • En qué consiste: Extraer líquido amniótico para su análisis. • Cómo se realiza: Se trata de una técnica invasiva que consiste en la introducción de una aguja a través de la pared abdominal materna, del útero y de la bolsa de las aguas y a través de ella extraer líquido amniótico para el estudio requerido. No precisa de anestesia local, pues es escasamente dolorosa (no más que una inyección intramuscular o una extracción sanguínea). • Cuánto dura: La técnica en sí no es compleja y se suele tardar entre 5 y 15 minutos. Ocasionalmente las dificultades técnicas pueden hacer que se sobrepase este tiempo. <p>2. Qué objetivos persigue: Estudiar la edad gestacional, el bienestar fetal, la madurez pulmonar fetal, la existencia de enfermedades metabólicas, de enfermedades infecciosas y la afectación del feto por isoinmunización y/o tratamiento del hidramnios, etc.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales: Aunque es una técnica segura, existen riesgos como desencadenamiento del parto y/o aborto, punción placentaria, punción fetal, desprendimiento placentario, punción del cordón, rotura de la bolsa de las aguas, infección, hemorragia materna. Estos riesgos ocurren en menos del 1 % de los casos. La técnica puede fracasar por no conseguir la extracción de líquido amniótico o por problemas de laboratorio que impidan la emisión de un diagnóstico completo. Estos riesgos son excepcionales (menos del 0,1 %).</p> <p>2. Riesgos personalizados: Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....</p> <p>3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo: Detectar precozmente los aspectos definidos en los objetivos, e instaurar tratamiento adecuado.</p>	
<p align="center">¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?</p>	
<p>No existen alternativas.</p>	
<p align="center">¿NOS AUTORIZA?</p>	
<p>Por este documento solicitamos su autorización para realizarle la intervención, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Su anonimato será respetado.</p>	
<p align="center">DECLARACIONES Y FIRMAS</p>	
<p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.</p> <p>Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del área 5 Atención especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área</p>	

06.00

1. Relativo al paciente:D./D.^a con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención; parte del material se guardará en un banco de tejidos para fines docentes y científicos, tratándose las muestras de forma confidencial y anónima, según dispone la legislación vigente.

Firma del paciente

Fecha: / /

2. Relativo al médico (cirujano):

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la intervención que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha: / /

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: / /